

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 8 月 26 日 (26.08.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/072018 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 233/73, C07D 207/06, 207/12, 211/14, 213/82, 295/12, 295/14, A61K 31/55, A61P 43/00

(74) 代理人: 高橋 秀一, 外(TAKAHASHI, Shuichi et al.);
〒5320024 大阪府大阪市淀川区十三本町 2 丁目 1 7 番
8 5 号 武田薬品工業株式会社大阪工場内 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP2004/001467

(22) 国際出願日: 2004 年 2 月 12 日 (12.02.2004)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2003-034010 2003 年 2 月 12 日 (12.02.2003) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 武田薬品工業株式会社 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) [JP/JP]; 〒5410045 大阪府大阪市中央区道修町四丁目 1 番 1 号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

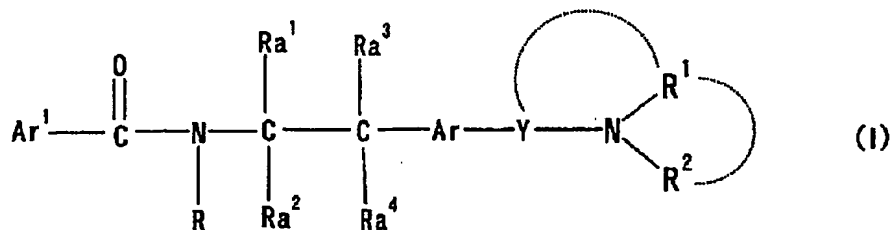
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 石原 雄二 (ISHIHARA, Yuji) [JP/JP]; 〒6640874 兵庫県伊丹市山田 3 丁目 3 - 8 Hyogo (JP). 鎌田 信 (KAMATA, Makoto) [JP/JP]; 〒5630025 大阪府池田市城南 3 丁目 5 - 2 1 - 4 0 6 Osaka (JP). 竹河 志郎 (TAKEKAWA, Shiro) [JP/JP]; 〒6620976 兵庫県西宮市宮西町 1 2 - 8 - 5 0 8 Hyogo (JP).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: AMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称: アミン誘導体



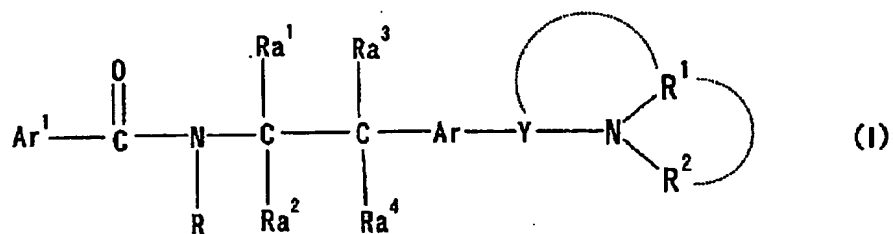
(57) Abstract: A compound represented by the formula (1) (wherein the symbols are the same as defined in the description) or a salt of the compound. They have antagonistic activity against a melanin-concentrating hormone and are useful as, e.g., a preventive/therapeutic agent for obesity.

[続葉有]



(57) 要約:

本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤などとして有用な、式



[式中の記号は、明細書において定義されるとおりである。] で表される化合物またはその塩を提供する。

明 細 書

アミン誘導体

5 技術分野

本発明は、メラニン凝集ホルモン（以下、MCH と略記することもある）拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤などとして有用なアミン誘導体に関する。

背景技術

- 10 摂食行動はヒトを含め、多くの生物にとって、欠くことの出来ない行為である。そのため、摂食行動に異常をきたすと正常な生命活動に狂いが生じ、疾患につながる場合が多い。近年、食事環境の変化に伴い、肥満が社会的な問題になりつつある。肥満はさらに糖尿病、高血圧、動脈硬化症などの生活習慣病の重大なリスクファクターであるだけでなく、体重増加が膝などの関
- 15 節に過度の負担を与えることにより、関節炎や疼痛をもたらすことも広く知られている。また、ダイエットブームなどにより、減量を望む潜在人口も多い。一方、遺伝的あるいはストレスなどの神経症などが原因で起きる過食症などの摂食障害も多数報告されている。

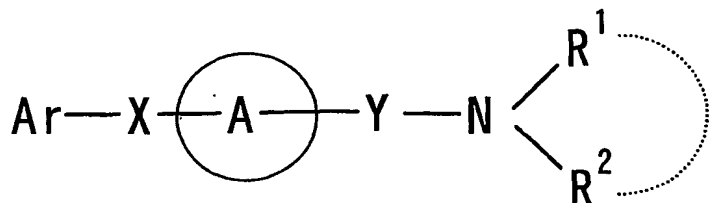
- 20 そのため、肥満の予防・治療剤あるいは摂食抑制剤の開発研究が古くから活発に進められており、中枢性食欲抑制薬としてはマジンドール(mazindol)が市販されている。

- 一方、レプチンに代表される食欲調節因子が最近数多く見いだされつつあり、これらの食欲調節因子の働きを制御する新たな抗肥満薬あるいは食欲抑制薬の開発が進められている。なかでもメラニン凝集ホルモンは、視床下部由来のホルモンで、食欲亢進作用を有することが知られている。さらに、MCH
- 25 ノックアウトマウスは日常行動が正常であるにもかかわらず、正常マウスと比べて、摂食量が有意に減少し、かつ体重も軽いことが報告されている

(Nature、396 巻、670 頁、1998 年参照)。これらのことから、MCH 拮抗薬ができれば優れた食欲抑制薬あるいは抗肥満薬になると期待されている。

一方、アミン誘導体としては、下記の化合物が知られている。

1) β アミロイド蛋白産生・分泌阻害剤として、式



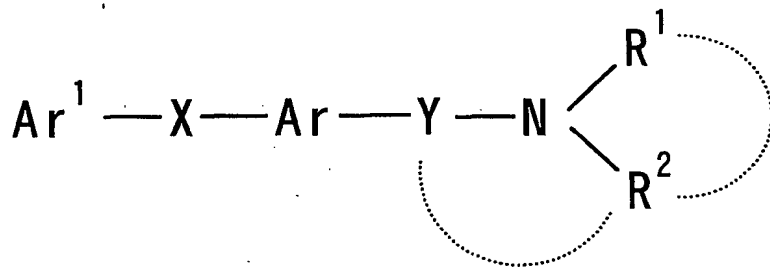
5 [式中、Ar は置換基を有していてもよい芳香族基；

XおよびYは同一または異なって、

-O-, -S-, -CO-, -SO-, -SO₂-, -NR⁸-, -CONR⁸-, -SO₂NR⁸-および-COO-から選ばれる 2 価の基 (R⁸は水素原子、置換基を有していてもよい炭化水素基またはアシルを示す) またはこれらの 2 価の基を 1 または 2 個含んでいてよい 2 価の C₁₋₆

10 脂肪族炭化水素基；R¹およびR²は水素原子または置換基を有していてもよい C₁₋₆アルキルを示し、R¹とR²は隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、A環はさらに置換基を有していてもよい単環式芳香環を示す] で示される化合物またはその塩が報告されている (W000/31021 参照)。

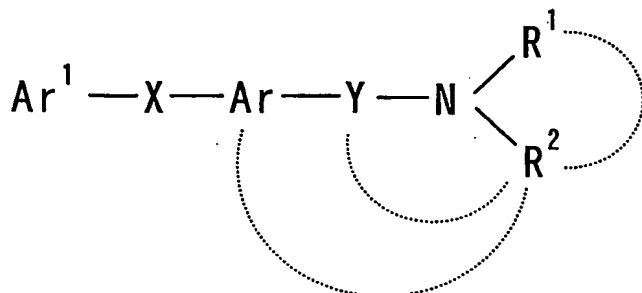
15 2) MCH拮抗剤として、式



20 [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基；Xは主鎖原子数 1-6 のスペーサー；Yは結合手または主鎖原子数 1 ないし 6 のスペーサー；Ar は 4 ないし 8 員非芳香環と縮合していてもよく、さらに置換基を有していてもよい単環式芳香環；R¹およびR²は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい炭化水素基を示すか、R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、R²はAr ととも

にスピロ環を形成するか、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよい]で示される化合物またはその塩が報告されている（W001/21577 参照）。

3) MCH拮抗剤として、式



5

[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基；

XおよびYは同一または異なって主鎖の原子数1ないし6のスペーサー；

Arは置換基を有していてもよい縮合多環式芳香環；

R^1 および R^2 は同一または異なって水素原子または置換基を有していてもよい

炭化水素基を示すか、 R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成してもよく、 R^2 は隣接する窒素原子およびYとともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよく、 R^2 は隣接する窒素原子、YおよびArとともに縮合環を形成していてもよい]で示される化合物またはその塩が報告されている（W001/82925 参照）。

4) カテプシンB基質として、式： $Bz-X-Arg-MCA$ （Bzはベンゾイル基、MCAは7-メチルクマリナムイド、Xは4-アミノメチルフェニルアラニン、4-グアニジンフェニルアラニン、4-アミノメチル-N-イソプロピルフェニルアラニン等を示す）で示される化合物が記載されている（Biochimica et Biophysica Acta、1547 巻、82-94 頁、2001 年参照）。

5) 降圧、鎮痛、消炎、向精神作用を有するアミノアルコール誘導体を、式



[式中、Aは炭素数2ないし5の直鎖または分枝アルキレン；

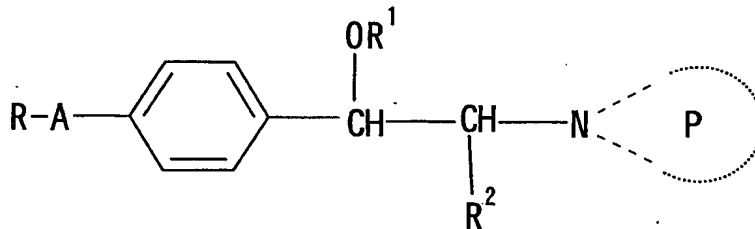
Y は-N(R⁴)(R⁵) [R⁴, R⁵は同一または異なって水素, 低級アルキル, アシルを示す]または-OR⁶ [R⁶は水素, 低級アルキル, アリール, アシルを示す];

R¹は水素, 低級アルキル;

R², R³は同一または異なって水素, 低級アルキル, アラルキルあるいは隣接する窒素原子とともに複素環を形成する基;

X は水素, ハロゲン, 低級アルキルを示す]で示される反応により製造することが報告されている (JP51-141829A 参照)。

6) 血圧降下、鎮痛、向精神作用を有するアミノアルコール誘導体として、式

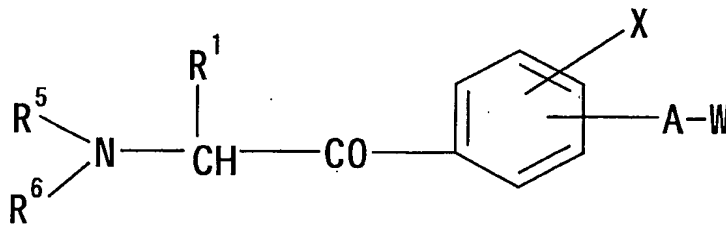


10

[式中、R はアミノ、水酸基、低級アルコキシ、アシルオキシ、アロイルオキシ、アシルアミノ、アロイルアミノ; A は低級アルキレン; R¹ は水素またはアシル; R² は水素または低級アルキル; 環 P は窒素原子とともにピペリジン、4-置換ピペリジンまたは 4-置換ピペラジンを形成する基を示す]で示される化合物またはその酸付加塩が報告されている (JP61-2663A 参照)。

15

7) 降圧、鎮痛、消炎、向精神作用を有するアミノケトン誘導体として、式



[式中、A は炭素数 2 ないし 5 の直鎖または分枝アルキレン;

W は-N(R²)(R⁸) [R²は水素, 低級アルキル; R⁸は水素, アシルを示す]または-OR⁴

20

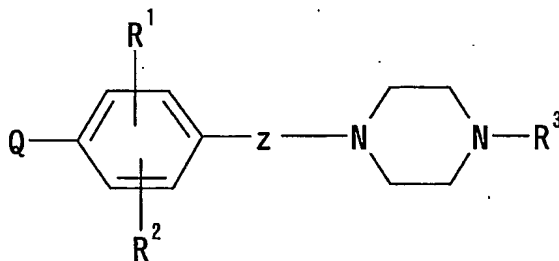
[R⁴は水素, 低級アルキル, アリール, アシルを示す];

R¹ は水素, 低級アルキル ;

R⁵, R⁶ は同一または異なって水素, 低級アルキル, アラルキルあるいは隣接する窒素原子とともに 1-ピロリジニル, ピペリジノ, 4-カルバモイル-4-ピペリジノ, 4-ヒドロキシ-4-(p-トリル) ピペリジノ, モルホリノ, 4-置換-1-ピペラジニル ;

X は水素, ハロゲン, 低級アルキルを示す]で示される化合物またはその塩が記載されている (JP51-141831A 参照) 。

8) TNF- α 産生抑制剤および/または IL-10 産生促進剤として、式



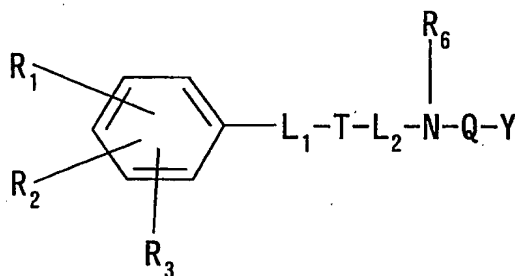
10 [式中、Q は基 X-Y [X は置換基を有していてもよいアミノ等 ; Y はアルキレンを示す]を示すか、あるいは複素環 ;

Z はアルキレン等 ;

R¹, R² は水素, ハロゲン, アルキル, アミノ, ニトロ, 水酸基 ;

15 R³ は低級アルキル, アリール, アラルキル, ヘテロアリール, ヘテロアラルキルを示す]で示される化合物またはその塩が報告されている (JP2001-72660A 参照) 。

9) 炎症、アレルギー等の治療に有用な、式



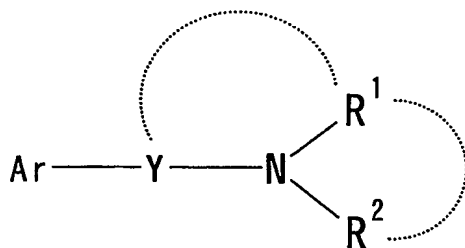
20 [式中、R₁ は水素, ハロ, シアノ, シアノアルキル, アルキル, アルコキシ, フェノキシ, フェニル, アルコキシカルボニル, -NR₁₃R₁₄, -N(R₁₅)SO₂R₁₆, ハロゲン化されたアルコキシ, ハロゲン化されたアルキル, アリールアルコキシ, 水酸基, フ

- エニルアルキル, アルコキシカルボニルビニル, $-S(O)_nR_7$, アルコキシカルボ
 ニルアルキル, カルボキシアルキル, $-CONR_{11}R_{12}$, カルバモイルビニル,
 $-OSO_2R_{21}$, 4, 5-ジヒドロチアゾール-2-イル, 4, 4-ジメチル-2-オキサゾ
 リン-2-イルまたは $-NR_{60}R_{61}$; または R_1 は $-(O)_z-L_3G$ [z は 0 または 1; L_3
 5 は C_{1-4} アルキレン鎖; G は $-NR_{22}R_{23}$, $-S(O)_mR_{26}$, $-CONR_{27}R_{28}$, $-OR_{29}$;
 R_2 および R_3 は独立して水素, ハロ, アルキル, アルコキシ, $-NR_{13}R_{14}$, ハロゲン
 化されたアルコキシ, ハロゲン化されたアルキル, 水酸基, $-S(O)_nR_7$ または
 $-NR_{60}R_{61}$;
 L_1 は結合, アルキレン, シクロアルキレンまたはシクロアルキリデン;
 10 T は結合, O, S, SO_2 , カルボニル基または 1, 3-ジオキサラン-2-イリデン;
 L_2 はアルキレン, シクロアルキレンまたはシクロアルキリデン;
 R_6 は水素または (アルコキシカルボニルまたは水酸基で置換されていてもよ
 い) アルキル;
 Q は (アルキルまたは水酸基で置換されていてもよい) C_{1-9} アルキレン鎖;
 15 Y は置換されていてもよいイミダゾール環を示す]で示される化合物またはそ
 の塩が報告されている (W095/00493 参照)。

発明の開示

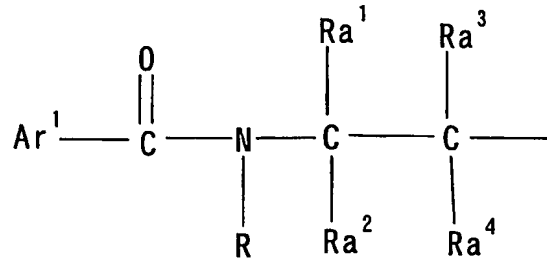
本発明は、メラニン凝集ホルモン拮抗作用を有し、肥満症の予防・治療剤
 20 などとして有用な化合物を提供することを目的とする。

本発明者らは MCH 拮抗作用を有する化合物について鋭意検討を行なった結
 果、式



- [式中、 Ar は置換基を有していてもよい単環式芳香環を;
 25 Y はハロゲン化されていてもよいアルキレン基を示し;
 R^1 および R^2 は、(1) 同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示

すか、(2) R^1 と R^2 とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、(3) R^1 と Y とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、 R^2 は水素原子または C_{1-6} アルキルを示す。] で表される化合物に、式



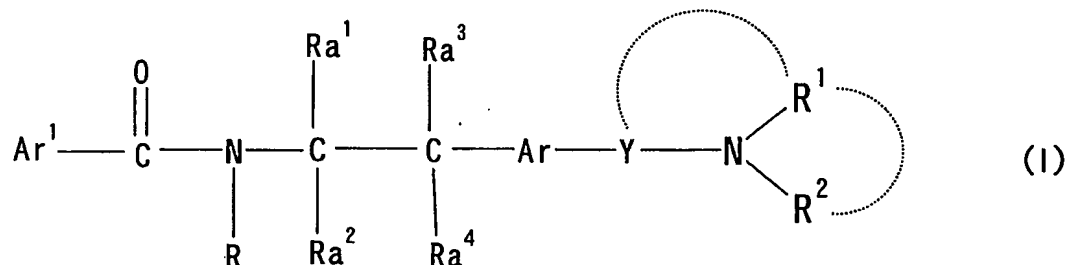
5

[式中、 Ar^1 は置換基を有していてもよい環状基を；

R は水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジルを；

Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、ハロゲン原子、置換基を有していてもよいピリジル、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ、ホルミル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニルまたはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルを示す) で表される基を導入した、式

15



[式中の記号は前記と同意義を示す。ただし、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環がピペラジンの場合または R が C_{1-4} アルキルの場合、 Ar^1 は置換基を有する環状基を示す。] で表される化合物またはその塩 [以下、化合物 (I) と略記することがある] が優れた MCH 拮抗作用を有することを見いだし、本発明を完成した。

20

すなわち、本発明は、

- 1) 化合物 (I) ;
- 2) R^1 および R^2 が、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキルを示すか、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する化合物 (I) ;
- 3) Ar^1 が式: Ar^3-Ar^2- (式中、 Ar^2 は置換基を有していてもよい環状基を、 Ar^3 は置換基を有していてもよい芳香環基を示す) で示される基である化合物 (I) ;
- 4) R が水素原子である化合物 (I) ;
- 5) Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 が水素原子である化合物 (I) ;
- 6) Ar がベンゼン環である化合物 (I) ;
- 7) Y が C_{1-6} アルキレン基である化合物 (I) ;
- 8) R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する化合物 (I) ;
- 9) 含窒素複素環がピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリンまたはチオモルホリンである前記 8) 記載の化合物 (I) ;
- 10) 4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド ;
- 4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド ;
- N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド ;

N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンズアミド；

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；または

- 5 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドである化合物（I）；

1 1) 化合物（I）またはそのプロドラッグを含有してなる医薬；

1 2) メラニン凝集ホルモン拮抗剤である前記 1 1) 記載の医薬；

1 3) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である前記 1 1)

- 10 記載の医薬；

1 4) 肥満症の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬；

1 5) 摂食抑制剤である前記 1 1) 記載の医薬；

1 6) うつ病の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬；

1 7) 不安症の予防・治療剤である前記 1 1) 記載の医薬；

- 15 1 8) メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグの使用；

1 9) 哺乳動物に化合物（I）またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモン受容体拮抗方法；

- 20 2 0) メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグの使用；

2 1) 哺乳動物に化合物（I）またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法；

- 25 2 2) 肥満症の予防・治療剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグの使用；

2 3) 哺乳動物に化合物（I）またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法；

2 4) 摂食抑制剤を製造するための、化合物（I）またはそのプロドラッグ

の使用；

25) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における摂食抑制方法；

26) うつ病の予防・治療剤を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用；

27) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるうつ病の予防または治療方法；

28) 不安症の予防・治療剤を製造するための、化合物 (I) またはそのプロドラッグの使用；

29) 哺乳動物に化合物 (I) またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における不安症の予防または治療方法；
などに関する。

以下に化合物 (I) における各置換基の定義について詳述する。

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、芳香族基、非芳香族環状炭化水素基、非芳香族複素環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族基」としては、単環式芳香族基および縮合多環式芳香族基が挙げられる。

該単環式芳香族基としては、例えばフェニル、5 または 6 員芳香族複素環基が挙げられる。

「5 または 6 員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1~3 個) を含む 5 または 6 員芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニルなどが挙げられる。

「単環式芳香族基」の具体例としては、フェニル、2-または 3-チエニル、

2-, 3-または4-ピリジル、2-または3-フリル、2-, 4-または5-チアゾ
リル、2-, 4-または5-オキサゾリル、1-, 3-または4-ピラゾリル、2-
ピラジニル、2-, 4-または5-ピリミジニル、1-, 2-または3-ピロリル、
1-, 2-または4-イミダゾリル、3-または4-ピリダジニル、3-, 4-また
5 は5-イソチアゾリル、3-, 4-または5-イソオキサゾリル、1, 2, 4-オキサ
ジアゾール-5-イル、1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル、1, 3, 4-オキサ
ジアゾール-2-イルなどが挙げられる。

「縮合多環式芳香族基」は、好ましくは2ないし4環式、さらに好ましく
は2または3環式の芳香族基である。該「縮合多環式芳香族基」としては、
10 例えば縮合多環式芳香族炭化水素基、縮合多環式芳香族複素環基などが挙げ
られる。

該「縮合多環式芳香族炭化水素基」としては、例えば、炭素数9ないし14
の縮合多環式(2または3環式)芳香族炭化水素基(例、ナフタレニル、インデ
ニル、フルオレニル、アントラセニルなど)などが挙げられる。

15 該「縮合多環式芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素
原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1
~4個)を含む9ないし14員、好ましくは9または10員の縮合多環式(好まし
くは2または3環式)芳香族複素環基などが挙げられる。「縮合多環式芳香族
複素環基」は、さらに好ましくは10員縮合多環式芳香族複素環基である。

20 「縮合多環式芳香族複素環基」の具体例としては、ベンゾチエニル、ベン
ゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、
ベンズイソチアゾリル、ナフト[2, 3-b]チオフェニル、イソキノリル、キノ
リル、インドリル、キノキサリニル、フェナントリジニル、フェノチアジニ
ル、フェノキサジニル、フタラジニル、ナフチリジニル、キナゾリニル、シ
25 ンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、アクリジニル、フェナジニ
ル、フタルイミド、チオキサントニルなどが挙げられる。

「縮合多環式芳香族基」の具体例としては、1-または2-ナフチル；2-, 3-
-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキ
ノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または

5-イソインドリル; 1-, 5-または 6-フタラジニル; 2-, 3-または 5-キノキサリニル; 2-, 3-, 4-, 5-または 6-ベンゾチエニル; 2-, 3-, 4-, 5-または 6-ベンゾフラニル; 2-, 4-, 5-または 6-ベンゾチアゾリル; 1-, 2-, 4-, 5-または 6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

- 5 「非芳香族環状炭化水素基」としては、例えば C_{3-8} シクロアルキル、 C_{3-8} シクロアルケニルなどが挙げられる。

ここで、 C_{3-8} シクロアルキルの具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルなどが挙げられる。

- 10 C_{3-8} シクロアルケニルの具体例としては、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルなどが挙げられる。

「非芳香族複素環基」としては、例えば、単環式非芳香族複素環基、縮合多環式非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 15 該「単環式非芳香族複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1~3 個) を含む 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、テトラ
20 ヒドロチアゾリル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、テトラヒドロピリジル、ジヒドロピリジル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ヘキサメチレンイミニル、ジオキサニルなどが挙げられる。

- 25 「縮合多環式非芳香族複素環基」は、好ましくは 2 ないし 4 環式、さらに好ましくは 2 または 3 環式の非芳香族複素環基である。該「縮合多環式非芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上 (例えば、1~4 個) を含む 9 ないし 14 員、好ましくは 9 または 10 員の縮合多環式 (好ましくは 2 または 3 環式)

非芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンズイミダゾリル、ジヒドロベンズオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンズイソチアゾリル、ジヒドロナフト[2,3-b]チオフェニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ-β-カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサントニル、ジヒドロベンゾピラニル、テトラヒドロベンズオキセピニルなどが挙げられる。

Ar¹で示される「環状基」は、好ましくは、フェニル、5または6員芳香族複素環基、5ないし8員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニルなどである。

Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ヒドロキシ-C₁₋₁₀アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、C₆₋₁₄アリールオキシ-C₁₋₆アルキル(例、フェノキシメチルなど)、C₁₋₆アルキル-C₆₋₁₄アリール-C₂₋₆アルケニル(例、メチルフェニルエテニルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル、ヒドロキシ、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ、アミノ、アミノ-C₁₋₁₀アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノ-またはジ-C₁₋₁₀アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジ

プロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、置換基を有していてもよい芳香環基、置換基を有していてもよい非芳香環基、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アシル- C_{1-6} アルキル、アシルアミノ- C_{1-6} アルキル、アシルオキシ- C_{1-6} アルキルなどが挙げられる。

Ar¹で示される「環状基」は、上記置換基を、環状基の置換可能な位置に1ないし5個、好ましくは1ないし3個有していてもよい。また、置換基数が2個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-10} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなど)が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-10} アルコキシ(例、メトキシ、エ

トキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプチルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフル
5 オロメトキシ、エトキシ、2,2,2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソ
プロポキシ、ブトキシ、4,4,4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec
-ブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシ、ヘキシルオキシ、ヘプ
チルオキシ、オクチルオキシ、ノニルオキシ、デシルオキシなどが挙げられ
る。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、例え
10 ば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩
素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-10} アルキルチオ(例、メチル
チオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブ
チルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、
オクチルチオ、ノニルチオ、デシルチオなど)などが挙げられる。具体例とし
15 ては、例えばメチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、
エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4,4,4-トリフ
ルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオ、ヘプチルチオ、オクチル
チオ、ノニルチオ、デシルチオなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「 C_{7-19} ア
20 ラルキル」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、
トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェ
ニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチ
ルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」における「 C_{6-}
25 $_{14}$ アリールオキシ」としては、例えば、フェニルオキシ、1-ナフチルオキシ、
2-ナフチルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」における「 C_{7-19}
アラルキルオキシ」としては、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオ
キシ、ジフェニルメチルオキシ、トリフェニルメチルオキシ、1-ナフチルメ

チルオキシ、2-ナフチルメチルオキシ、2,2-ジフェニルエチルオキシ、3-フェニルプロピルオキシ、4-フェニルブチルオキシ、5-フェニルペンチルオキシなどが挙げられる。

5 前記「置換基を有していてもよい芳香環基」における「芳香環基」としては、前記 Ar^1 として例示した「芳香族基」が挙げられる。該「芳香環基」は、好ましくは、フェニル、ナフチル、5 または 6 員芳香族複素環基、9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環基などであり、さらに好ましくは、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基などである。なかでも、フェニル、ピリジルなどが好ましい。

10 前記「置換基を有していてもよい非芳香環基」における「非芳香環基」としては、前記 Ar^1 として例示した「非芳香族環状炭化水素基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。該「非芳香環基」は、好ましくは、 C_{3-8} シクロアルキル、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好ましくはシクロヘキシルなどである。

15 前記「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル」における「 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル」としては、例えばシクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロブチルエチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘキシルエチル、シクロヘキシルプロピルなどが挙げられる。

20 前記「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ」における「 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ」としては、例えばシクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ、シクロブチルメトキシ、シクロブチルエトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロペンチルエトキシ、シクロヘキシルメトキシ、シクロヘキシルエトキシ、シクロヘキシルプロポキシなどが挙げられる。

25 前記「 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ」としては、例えばメトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシメトキシ、エトキシエトキシなどが挙げられる。

前記した「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」、「置換基を有

していてもよい C_{6-14} アリールオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ」、「置換基を有していてもよい芳香環基」、「置換基を有していてもよい非芳香環基」、「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル」および「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ」における「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ヒドロキシ- C_{1-10} アルキル(例、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル)、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、アミノ- C_{1-10} アルキル(例、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチルなど)、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ- C_{1-6} アルキル(例、メチルアミノメチル、エチルアミノメチル、プロピルアミノメチル、イソプロピルアミノエチル、ブチルアミノエチル、ジメチルアミノメチル、ジエチルアミノメチル、ジプロピルアミノメチル、ジイソプロピルアミノエチル、ジブチルアミノエチルなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、5ないし6員複素環カルボニル、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、5ないし6員複素環カルバモイル、カルバモイル- C_{1-6} アルキル(例、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル(例、メチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエ

チル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど)、5 ないし 6 員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル、5 ないし 6 員複素環カルバモイル- C_{1-6} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルコキシ(例、メチルカルバモイルメトキシ、エチルカルバモイルメトキシ、ジメチルカルバモイルメトキシ、ジエチルカルバモイルメトキシなど)、5 ないし 6 員非芳香族複素環基(例、ピロリジニル、ピペリジニルなど)などが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、それぞれ前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル」としては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、塩

素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)などが挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、4,4-ジクロロシクロヘキシル、2,2,3,3-テトラフルオロシクロペンチル、4-クロロシクロヘキシルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」としては、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-メチルブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えば、アセチル、モノクロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-メチルブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなどが挙げられる。

前記「5ないし6員複素環カルボニル」および「5ないし6員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、2-テノイル、3-テノイル、2-フロイル、3-フロイル、モルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなどが挙げられる。

該「5ないし6員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル」としては、例えばモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなどが挙げられる。

前記「5ないし6員複素環カルバモイル」および「5ないし6員複素環カルバモイル- C_{1-6} アルキル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、例えばモルホリノカルバモイル、ピペリジノカルバモイル、1-ピロリジニルカルバモイル、2-ピリジルカルバモイル、3-ピリジルカルバモイル、4-ピリジルカルバモイル、2-チエニルカルバモイル、3-チエニルカル

バモイルなどが挙げられる。

該「5 ないし 6 員複素環カルバモイル-C₁₋₆アルキル」としては、例えば
モルホリノカルバモイルメチル、モルホリノカルバモイルエチル、モルホリ
ノカルバモイルプロピル、ピペリジノカルバモイルメチル、ピペリジノカル
5 バモイルエチル、ピペリジノカルバモイルプロピル、1-ピロリジニルカルバ
モイルメチル、1-ピロリジニルカルバモイルエチル、1-ピロリジニルカルバ
モイルプロピルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル」としては、
例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、フッ素、
10 塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆アルキルスルホニル(例、
メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピル
スルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスル
ホニルなど)などが挙げられる。具体例としては、例えばメチルスルホニル、
ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスル
15 ホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、
4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスル
ホニルなどが挙げられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル-カルボキサミド」とし
ては、例えば、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子(例、
20 フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)を有していてもよい C₁₋₆アルキル-カル
ボキサミド(例、アセトアミド、プロパンアミド、ブタンアミドなど)などが
挙げられる。具体例としては、例えばアセトアミド、トリフルオロアセトア
ミド、プロパンアミド、ブタンアミドなどが挙げられる。

前記 Ar¹における「置換基」として例示した「アシル」としては、例えば、
25 式：-CO-R³、-CO-OR³、-CO-NR³R⁴、-CS-NR³R⁴、-SO₂-R³、-SO-R³、
-PO(-OR³)-OR⁴または-PO₂-R³ [式中、R³は(i)水素原子、(ii)置換基
を有していてもよい炭化水素基、または(iii)置換基を有していてもよい複
素環基；R⁴は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示し；R³とR⁴とは隣接する窒
素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成していてもよ

い) で表される基などが挙げられる。

R³で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」としては、例えば、鎖状または環状炭化水素基(例、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル-アルキルなど)などが挙げられる。このうち、以下のような炭素数1ないし19個の鎖状または環状炭化水素基などが好ましい。また、上記シクロアルキルおよびシクロアルキル-アルキルにおけるシクロアルキルはベンゼン環と縮合していてもよい。

- a) C₁₋₆アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど)；
- b) C₂₋₆アルケニル(例えば、ビニル、アリル、イソプロペニル、2-ブテニルなど)；
- c) C₂₋₆アルキニル(例えば、エチニル、プロパルギル、2-ブチニルなど)；
- d) ベンゼン環と縮合していてもよい C₃₋₆シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシルなど)；
- e) C₆₋₁₄アリール(例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、2-インデニル、2-アンスリルなど)；
- f) C₇₋₁₉アラルキル(例えば、ベンジル、フェネチル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル、2,2-ジフェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチルなど)；
- g) ベンゼン環と縮合していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキル(例えば、シクロプロピルメチル、シクロプロピルエチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロペンチルエチル、シクロヘキシルプロピルなど)。

「炭化水素基」は、好ましくは C₁₋₆アルキル、C₆₋₁₄アリール、C₇₋₁₉アラルキル、ベンゼン環と縮合していてもよい C₃₋₆シクロアルキル、ベンゼン環と縮合していてもよい C₃₋₆シクロアルキル-C₁₋₆アルキルなどである。

前記「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」として

は、例えば、ハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラールキルオキシ-カルボニル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル、モノまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル、ホルミルアミノ、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニルオキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイルオキシ、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニルオキシなどが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好

ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、それぞれ前記Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

前記「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」における「5ないし10員芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の単環式または2環式芳香族複素環基が挙げられる。具体的には、例えば、2-または3-チエニル；2-, 3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-, 4-または5-チアゾリル；2-, 4-または5-オキサゾリル；1-, 3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-, 4-または5-ピリミジニル；1-, 2-または3-ピロリル；1-, 2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル；1, 2, 4-オキサジアゾール-3-イル；2-, 3-, 4-, 5-または8-キノリル；1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7-または8-イソキノリル；1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-または7-インドリル；1-, 2-, 4-または5-イソインドリル；1-, 5-または6-フタラジニル；2-, 3-または5-キノキサリニル；2-, 3-, 4-, 5-または6-ベンゾフラニル；2-, 4-, 5-または6-ベンゾチアゾリル；1-, 2-, 4-, 5-または6-ベンズイミダゾリルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」における「 C_{6-14} アリール-カルボニル」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーールオキシカルボニル」における「 C_{6-14} アリーールオキシカルボニル」としては、例えばフェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

- 5 前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」における「 C_{7-19} アラルキルオキシカルボニル」としては、例えば、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル、ジフェニルメチルオキシカルボニル、トリフェニルメチルオキシカルボニル、1-ナフチルメチルオキシカルボニル、2-ナフチルメチルオキシカルボニル、2,2-ジフェニル
10 エチルオキシカルボニル、3-フェニルプロピルオキシカルボニル、4-フェニルブチルオキシカルボニル、5-フェニルペンチルオキシカルボニルなどが挙げられる。

- 前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」における「5ないし6員複素環カルボニル」としては、前記「置換基を有していても
15 よい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーールカルバモイル」における「 C_{6-14} アリーールカルバモイル」としては、例えば、フェニルカルバモイル、1-ナフチルカルバモイル、2-ナフチルカルバモイルなどが挙げられ
20 る。

前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」における「5ないし6員複素環カルバモイル」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

- 25 前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーールスルホニル」における「 C_{6-14} アリーールスルホニル」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリーールカルボニルオキシ」における「 C_{6-14} アリーールカルボニルオキシ」としては、例えば、ベンゾイ

ルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシなどが挙げられる。

前記「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」における「 C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」としては、例えば、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなどが挙げられる。

- 5 前記「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニルオキシ」における「5ないし6員複素環カルボニルオキシ」としては、例えば、ニコチノイルオキシ、イソニコチノイルオキシ、2-テノイルオキシ、3-テノイルオキシ、2-フロイルオキシ、3-フロイルオキシ、モルホリノカルボニルオキシ、ピペリジノカルボニルオキシ、ピロリジン-1-イルカルボニルオキシ
10 などが挙げられる。

- 前記した「置換基を有していてもよい5ないし10員芳香族複素環基」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい
15 5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールーカルバモイルオキシ」および「置換
20 基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 25 R^3 で示される「置換基を有していてもよい複素環基」における「複素環基」としては、例えば炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし14員(単環、2または3環式)複素環基、好ましくは(i)芳香族複素環基、(ii)5ないし10員非芳香族複素環基または(iii)7ないし10員複素架橋環基などが挙げられる。

ここで、「芳香族複素環基」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子1個以上(例えば、1ないし4個)を含む5ないし14員、好ましくは5ないし10員の芳香族複素環基などが挙げられる。具体的には、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、
5 ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ベンズイミダゾリル、ベンズオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズイソチアゾリル、ナフト[2,3-b]チオフェニル、フェノキサチイニル、インドリル、
10 イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、4H-キノリジニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、 β -カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタルイミドなどの芳香族複素環基、またはこれらの基が1ないし複数
15 個(好ましくは1または2個)の芳香環(例、ベンゼン環等)と縮合して形成された基などが挙げられる。

「5ないし10員非芳香族複素環基」としては、例えば、ピロリジニル、イミダゾリジニル、2-または4-イミダゾリニル、2-オキサゾリニル、オキサゾリジニル、2-または3-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、2-チアゾリニル、
20 ピペリジニル、ピペラジニル、ヘキサメチレンイミニル、モルホリニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

「7ないし10員複素架橋環基」としては、例えば、キヌクリジニル、7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニルなどが挙げられる。

該「複素環基」は、好ましくは、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含む5ないし10員の(単環式または2環式)複素環基であり、その具体例としては、2-または3-チエニル；2-,3-または4-ピリジル；2-または3-フリル；2-,4-または5-チアゾリル；2-,4-または5-オキサゾリル；1-,3-または4-ピラゾリル；2-ピラジニル；2-,4-または5-ピリミジニル；1-,2-または3-ピ
25

- ロリル；1-，2-または4-イミダゾリル；3-または4-ピリダジニル；3-
イソチアゾリル；3-イソオキサゾリル；1,2,4-オキサジアゾール-5-イ
ル；1,2,4-オキサジアゾール-3-イル；2-，3-，4-，5-または8-キノリ
ル；1-，3-，4-，5-，6-，7-または8-イソキノリル；1-，2-，3-，4-，5
5 -，6-または7-インドリル；1-，2-，4-または5-イソインドリル；1-，5
-または6-フタラジニル；2-，3-または5-キノキサリニル；2-，3-，4
-，5-または6-ベンゾフラニル；2-，3-，4-，5-または6-ベンゾチエニ
ル；2-，4-，5-または6-ベンゾチアゾリル；1-，2-，4-，5-または6-ベ
ンズイミダゾリルなどの芳香族複素環基；
- 10 例えば、1-，2-または3-ピロリジニル；1-，2-，4-または5-イミダゾリ
ジニル；2-または4-イミダゾリニル；2-，3-または4-ピラゾリジニル；
ピペリジノ；2-，3-または4-ピペリジニル；1-または2-ピペラジニル；
モルホリノなどの非芳香族複素環基などが挙げられる。

- 該「置換基を有していてもよい複素環基」における「置換基」としては、
15 前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」と
して例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ま
しくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一で
あっても異なってもよい。

- R⁴で示される「C₁₋₆アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、プロ
20 ピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペ
ンチル、ヘキシルなどが挙げられる。

- R³とR⁴とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよ
い含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、例えば、炭素原子以
外に少なくとも1個の窒素原子を含み、窒素原子、硫黄原子および酸素原子
25 から選ばれる1ないし3個のヘテロ原子を含んでもよく、さらにベンゼ
ン環と縮合していてもよい3ないし10員（好ましくは3ないし8員）含窒素
複素環が挙げられる。具体例としては、アジリジン、アゼチジン、モルホリ
ン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレ
ンイミン（アゼパン）、ヘプタメチレンイミン、ヘキサヒドロピリミジン、

1,4-ジアゼパン、チアゾリジン、イミダゾリジン、ヘプタヒドロインドール、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、およびこれらの不飽和環状アミン(例、1,2,5,6-テトラヒドロピリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなど)などが挙げられる。
なかでもピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン(アゼパン)、モルホリン、チオモルホリンなどが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホンなどである。

該「アシル」は、好ましくは、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロパノイル、2-メチルプロパノイル、ブタノイル、3-メチルブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルなど)、C₁₋₆アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル(例、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールオキシ-カルボニル(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル(例、ニコチノイル、テトラヒドロフロイルなど)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよ

い C_{6-14} アリール-カルバモイル (例、フェニルカルバモイル、4-メトキシフェニルカルバモイル、3,4-ジメトキシフェニルカルバモイルなど)、置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル (例、ピリジルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル (例、メチルスルホニル、プロピルスルホニル、ブチルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル (例、フェニルスルホニルなど)、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル (例、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニルなど)、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル (例、シクロプロピルメチルカルボニル、シクロプロピルエチルカルボニル、シクロペンチルメチルカルボニル、シクロヘキシルメチルカルボニルなど) などである。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」としては、それぞれ前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ-カルボニル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルボニル」、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルバモイル」、「置換基を有していてもよい5ないし6員複素環カルバモイル」および「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニル」としては、前記 R^4 で示される「置換基を有していてもよい炭化水素基」における「置換基」としてそれぞれ例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル」および「置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル-カルボニル」における置換基としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。置換基の数は、例えば1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記 Ar^1 における「置換基」として例示した「アシルアミノ」としては、例えば、前記「アシル」で1ないし2個置換されたアミノが挙げられ、好ましくは、式： $-NR^5-COR^6$ 、 $-NR^5-COOR^6$ 、 $-NR^5-SO_2R^6$ 、 $-NR^5-CONR^6R^7$ 、 $-NR^5-PO(-OR^6)-OR^7$ または $-NR^5-PO_2-R^6$ [式中、 R^5 は水素原子または C_{1-6} アルキル； R^6 は前記 R^3 と同意義； R^7 は R^4 と同意義を示す] で表されるアシルアミノなどが挙げられる。

R^5 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^4 として例示したものが挙げられる。

該「アシルアミノ」は、好ましくは、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（例、メチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミド、プロピルカルボキサミド、イソプロピルカルボキサミド、ブチルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド（例、フェニルカルボキサミド、2-メトキシフェニルカルボキサミド、4-メトキシフェニルカルボキサミド、プロパノイルメチルフェニルカルボキサミドなど）、N-（置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボニル）-N- C_{1-6} アルキルアミノ（例、N-4-メトキシベンゾイル-N-メチルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル-カルボキサミド（例、ベンジルカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド（例、ベンゾチオフェン-2-イルカルボキサミドなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ-カルボキサミド（例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールアミノ-カルボニルアミノ（例、フェニルアミノカルボニルアミノなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ（例、メチルスルホニルアミノ、トリフルオロメチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど）、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールスルホニルアミノ（例、4-メトキシフェニルスルホニルアミノなど）などである。

ここで、「置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド」、

「N-（置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニル）-N-C₁₋₆アルキルアミノ」、「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよい芳香族複素環-カルボキサミド」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールアミノ-カルボニルアミノ」および「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリールスルホニルアミノ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

10 前記Ar¹における「置換基」として例示した「アシルオキシ」としては、例えば、前記「アシル」1個で置換されたオキシが挙げられ、好ましくは、式：
 $-O-COR^8$ 、 $-O-COOR^8$ 、 $-O-CONHR^8$ 、 $-O-PO(OH)-OR^8$ または $-O-PO_2-R^8$
 [式中、R⁸は前記R³と同意義を示す]で表されるアシルオキシなどが挙げられる。

15 該「アシルオキシ」は、好ましくは、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ、ブタノイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ(例、ベンゾイルオキシ、4-メトキシベンゾイルオキシなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ-カルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、トリフルオロメトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシなど)、ニコチノイルオキシなどである。

25 20
 なお、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルボニルオキシ」、「置換基を有していてもよいC₆₋₁₄アリール-カルバモイルオキシ」における「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」

における「置換基」として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

前記 Ar^1 における「置換基」として例示した「アシル- C_{1-6} アルキル」、
5 「アシルアミノ- C_{1-6} アルキル」および「アシルオキシ- C_{1-6} アルキル」
としては、それぞれ、前記「アシル」、「アシルアミノ」または「アシルオキシ」で置換された C_{1-6} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、ヘキシルなど）が挙げられる。

10

Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」は、好ましくは、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、置換基を有していてもよい芳香環基、置換基を有していてもよい非芳香環基、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル、置換基を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシル- C_{1-6} アルキル、ヒ
15 ドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、アシルアミノ、アシルオキシ、アシル- C_{1-6} アルキルなどである。

20

Ar^1 は、好ましくは、式： Ar^3-Ar^2- （式中、 Ar^2 は置換基を有していてもよい環状基を、 Ar^3 は置換基を有していてもよい芳香環基を示す）で示される基である。

25

ここで、 Ar^2 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「環状基」としては、前記 Ar^1 として例示した「芳香族基」、「非芳香族環状炭化水素基」および「非芳香族複素環基」が挙げられる。該「環状基」は、好ま

しくは、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基などであり、さらに好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジンなどである。

Ar²で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」としては、前記 Ar¹における置換基として例示したものが挙げられる。置換基の数は、例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個である。また、置換基数が 2 個以上である場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。該置換基は、好ましくはハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)などである。

Ar³で示される「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、前記 Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが挙げられる。該「芳香環基」は、好ましくは、フェニル、ナフチル、5 または 6 員芳香族複素環基、9 または 10 員の縮合多環式芳香族複素環基などであり、さらに好ましくは、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基などである。なかでも、フェニル、ピリジルなどが好ましい。

該「芳香環基」は、置換可能な位置に、例えば 1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 3 個の置換基を有していてもよい。このような置換基としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものが挙げられる。なかでも、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル(好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルコキシ(好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキルチオ(好ましくは、メチルチオなど)、C₁₋₃アルキレンジオキシ(好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル-カルボニル(好ましくは、アセチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆アルキル-カルボキサミド(好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど)などが好ましい。

前記した式：Ar³-Ar²- (式中の記号は前記と同意義を示す)で示され

る基の具体例としては、1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
 2-, 3-または4-ピフェニル; 3-(1-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ナフチル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンゾフラニル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-フェニル-
 5 1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-ベンズオキサゾリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(3-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 3-(2-インドリル)-1, 2, 4-オキサジアゾール-5-イル; 4-フェニルチアゾール-2-イル; 4-(2-ベンゾフラニル)チアゾール-2-イル; 4-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 5-フェニル-イソチアゾール-4-イル; 5-フェニルオキサゾール-2-イル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニル; 3-(3-ピリジル)フェニル; 4-(3-ピリジル)フェニル; 6-フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル; 4-(2-ナフチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4, 4'-テルフェニル; 5-フェニル-2-ピリジル; 2-フェニル-5-ピリミジニル; 4-(4-ピリジル)フェニル; 2-フェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 2, 4-ジフェニル-1, 3-オキサゾール-5-イル; 3-フェニル-イソオキサゾール-5-イル; 5-フェニル-2-フリル; 4-(2-フリル)フェニル; 4-(3-フリル)フェニル; 4-(2-ベンゾチエニル)フェニル; 4-フェニル-1-ピロリジニル; 4-フェニル-1-ピペリジニルな
 10 どが挙げられる。これらのなかでも、2-, 3-または4-ピフェニル; 4-(2-チエニル)フェニル; 4-(3-チエニル)フェニル; 4-(2-フリル)フェニル; 4-(3-フリル)フェニル; 6-フェニル-3-ピリジル; 5-フェニル-2-ピリジル; 4-(2-ナフチル)フェニル; 4-(2-ベンゾフラニル)フェニル; 4-(2-ベンゾチエニル)フェニル; 4-フェニル-1-ピペリジニルなどが好ましい。
 15 25

ここで、置換基の好適な例としては、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル(好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ(好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲ

ン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ（好ましくは、メチルチオなど）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（好ましくは、アセチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボキサミド（好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど）などが挙げられる。

Ar^1 の好適な例としては、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、ペンチルオキシ、イソペンチルオキシなど）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ（好ましくはフェノキシ）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル（好ましくはシクロプロピルメチル）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ（好ましくはシクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシ）、アシル〔好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル（例、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（例、ブチルスルホニルなど）など〕、アシル- C_{1-6} アルキル〔好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルカルボニル- C_{1-6} アルキル（例、プロパノイルメチル、プロパノイルエチル、2-メチルプロパノ

イルメチル、ブタノイルメチル、3-メチルブタノイルメチル、ペンタノイル
 メチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6}
 アルキル(例、プロピルスルホニルメチル、ブチルスルホニルメチルなど)、
 C_{6-14} アリール-カルボニル- C_{1-6} アルキル(例、ベンゾイルメチルなど)、
 5 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル(例、シクロプロピルカル
 ボニルメチル、シクロブチルカルボニルメチルなど)、5 ないし 6 員複素環カ
 ルボニル- C_{1-6} アルキル(例、テトラヒドロフロイルメチルなど) など]、
 ヒドロキシ、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルコキシ(好ましくはメトキシメト
 キシ、エトキシエトキシ)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチ
 10 オ(好ましくはメチルチオ、ブチルチオなど)、アシルアミノ[好ましくは
 ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド(例、プロピル
 カルボキサミド、イソプロピルカルボキサミド、ブチルカルボキサミドなど)、
 置換基(好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル)を有して
 いてもよい C_{6-14} アリール-カルボキサミド(好ましくはフェニルカルボキ
 15 サミド、プロパノイルメチルフェニルカルボキサミドなど) など]、アシル
 オキシ[好ましくは C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、プロパノイルオ
 キシ、ブタノイルオキシなど)] などから選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそ
 れぞれ有していてもよい、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5
 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基(好ましくはフェニル、ピリジル、ピ
 20 ペリジニル)も挙げられる。

上記した置換基のなかでも、ハロゲン原子、 C_{1-3} アルキレンジオキシ、ニ
 トロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化さ
 れていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基を有していてもよい C_{6-14} アリール
 オキシ、置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ、置換基を有して
 25 いてもよい C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ、アシル、アシル- C_{1-6}
 アルキルなどが好ましい。

Yで示されるハロゲン化されていてもよいアルキレン基」における「アル
 キレン基」としては、例えば C_{1-6} アルキレン基[例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH$

$_{2})_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ 、 $-C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH(CH_3))_2-$ 、 $-(CH_2)_2C(CH_3)_2-$ 、 $-(CH_2)_3C(CH_3)_2-$]などが挙げられる。

該アルキレン基は、1 ないし 5 個、好ましくは 1 ないし 3 個のハロゲン原子
 5 (例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素) で置換されていてもよい。ハロゲン原子は、好ましくはフッ素である。また、アルキレン基が 2 個以上のハロゲン原子で置換されている場合、ハロゲン原子の種類は同一であっても異なっているてもよい。

Y は、好ましくは C_{1-6} アルキレン基であり、さらに好ましくは、 $-CH_2-$
 10 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ などである。

R で示される「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」としては、前記 Ar^I で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示した「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」のうち、炭素
 15 数が 1 ないし 6 のものが用いられる。該「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル」は、好ましくは C_{1-6} アルキルであり、なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピルなどが好ましい。

また、R で示される「置換基を有していてもよいフェニル」および「置換基を有していてもよいピリジル」における「置換基」としては、例えば、ハロ
 20 ゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ(例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたは
 25 ジー- C_{1-10} アルキルアミノ(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、カルバモイル、チオカルバモイル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メト

キシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル(例、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、エチルメチルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル、ホルミルアミノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド、 C_{1-6} アルコキシーカルボキサミド(例、メトキシカルボキサミド、エトキシカルボキサミド、プロポキシカルボキサミド、ブトキシカルボキサミドなど)、 C_{1-6} アルキルスルホニルアミノ(例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノなど)、 C_{1-6} アルキル-カルボニルオキシ(例、アセトキシ、プロパノイルオキシなど)、 C_{1-6} アルコキシーカルボニルオキシ(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシなど)、モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイルオキシ(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシなど)、置換基を有していてもよい芳香環基などが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

ここで、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル」、「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル」および「ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド」としては、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アルキル」における「置換基」として例示したものが用いられる。

「置換基を有していてもよい芳香環基」としては、前記 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における置換基として例示したものが用い

られる。

R は、好ましくは水素原子である。

5 Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴で示される「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ」としては、前記Ar¹で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示した「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルコキシ」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキルチオ」
10 のうち、炭素数が1ないし6のものがそれぞれ用いられる。

Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴で示される「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル」および「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニル」としては、前記「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」における「置換基」として例示したものがそれぞれ用いられる。

15 Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴で示される「置換基を有していてもよいフェニル」および「置換基を有していてもよいピリジル」における「置換基」としては、前記Rとして例示したものがそれぞれ用いられる。

Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴で示される「ハロゲン原子」としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

20 Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴で示される「モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ」としては、例えばC₁₋₆アルキル（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル）でモノーまたはジ-置換されたアミノが挙げられる。具体的には、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、エチルメチルアミノなどが挙げられる。
25

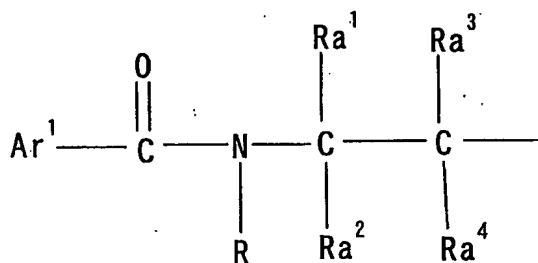
Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴は、好ましくは、同一または異なって、水素原子またはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルである。Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴は、さらに好ましくは、水素原子である。

Ar で示される「置換基を有していてもよい単環式芳香環」における「単環式芳香環」としては、ベンゼン、5 または 6 員芳香族複素環が挙げられる。

該「5 または 6 員芳香族複素環」としては、例えば、炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれるヘテロ原子 1 個以上(例えば、1~3 個)を含む 5 または 6 員芳香族複素環などが挙げられる。具体的には、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、オキサジアゾール、チアジアゾール、フラザンなどが挙げられる。

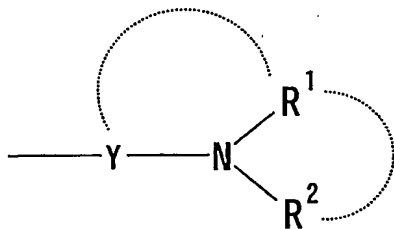
10 「単環式芳香環」は、好ましくはベンゼン環、ピリジン環、フラン環、チオフエン環、さらに好ましくはベンゼン環である。

Ar で示される「単環式芳香環」がベンゼン環、ピリジン環、フラン環またはチオフエン環であるとき、式

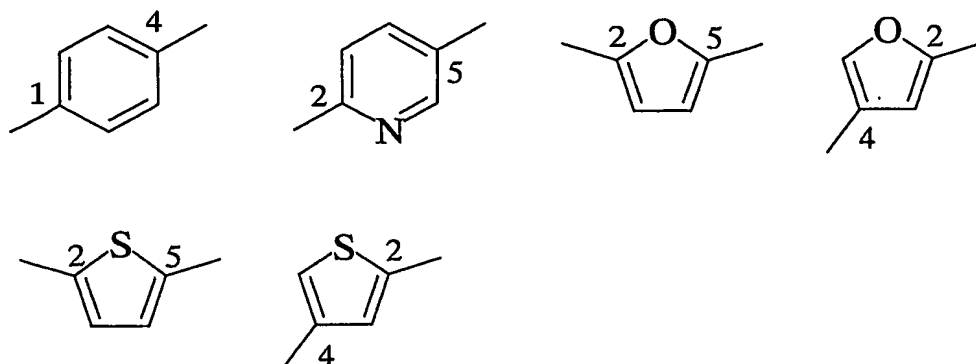


15

[式中の記号は前記と同意義を示す] で示される基、および式

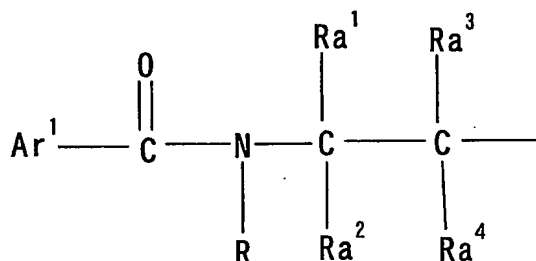


[式中の記号は前記と同意義を示す] で示される基の置換位置は、式

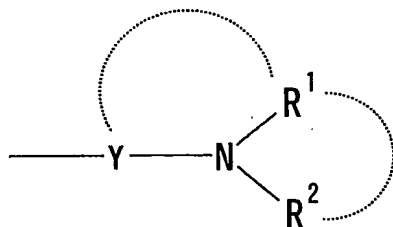


で示されるベンゼン環の 1, 4 位 ; ピリジン環の 2, 5 位 ; フラン環の 2, 5 位または 2, 4 位 ; チオフェン環の 2, 5 位または 2, 4 位であることが好ましい。

- 5 Ar で示される「単環式芳香環」は、式



〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で示される基、および式



- 10 〔式中の記号は前記と同意義を示す〕で示される基以外に、さらに置換基を有していてもよい。このような「置換基」としては、前記「置換基を有していてもよい C₇₋₁₉ アラルキル」における「置換基」と同様のものが用いられる。

置換基の数は、1 ないし 4 個、好ましくは 1 ないし 2 個である。置換基数が 2 個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

- 15 該置換基は、好ましくはハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C₁₋₁₀ アルキル（好ましくは、メチル、

エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど)、ヒドロキシ、アミノ、モノーまたはジ- C_{1-10} アルキルアミノ (好ましくは、メチルアミノ、ジメチルアミノなど)、ホルミル、カルボキシ、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル (好ましくは、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくはメチルカルボキサミド、トリフルオロメチルカルボキサミドなど)、5 ないし 6 員非芳香族複素環基 (好ましくはピロリジニルなど) などであり、さらに好ましくはハロゲン原子 (好ましくはフッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、エトキシなど) などである。

Ar は、好ましくは無置換のベンゼン環である。

15

R^1 および R^2 で示される「 C_{1-6} アルキル」としては、前記 R^5 として例示したものが用いられる。なかでもメチル、エチル、プロピル、イソプロピルが好ましい。

20

R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」としては、前記 R^3 と R^4 とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「含窒素複素環」として例示したものが用いられる。なかでもアゼチジン、モルホリン、チオモルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、1,3-チアゾリジン、1H-イミダゾール、4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール、2,3-ジヒドロインドール、1,2,3,4-テトラヒドロキノリン、1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンなどが好ましく、さらに、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン (アゼパン)、モルホリン、チオモルホリンなどが好ましい。とりわけ、ピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリンまたはチオモル

25

ホリンが好ましい。

該「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」としては、例えば、前記「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」において例示した「置換基」に加え、 Ar^1 で示される「置換基を有していてもよい環状基」における「置換基」として例示した「置換基を有していてもよい C_{7-19} アラルキル」および「置換基を有していてもよい芳香環基」が用いられる。置換基の数は、例えば1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

該置換基は、好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{3-6} シクロアルキル（好ましくはシクロヘキシルなど）；カルバモイル；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル（好ましくはメチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイルなど）；5ないし6員複素環カルボニル（好ましくはモルホリノカルボニル、ピペリジノカルボニル、1-ピロリジニルカルボニルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（好ましくはメチルスルホニルなど）；ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（好ましくはアセトアミドなど）；ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル（好ましくはヒドロキシメチル、ヒドロキシエチルなど）；カルバモイル- C_{1-6} アルキル（好ましくはカルバモイルメチル、カルバモイルエチル、カルバモイルプロピルなど）；モノーまたはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル- C_{1-6} アルキル（好ましくはメチルカルバモイルメチル、メチルカルバモイルエチル、メチルカルバモイルプロピル、ジメチルカルバモイルメチル、ジメチルカルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルプロピル、エチルカルバモイルメチル、エチルカルバモイルエチル、エチルカルバモイルプロピル、ジエチルカルバモイルメチル、ジエチルカルバモイルエチル、ジエチルカルバモイルプロピルなど）；5ないし6員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル（好ましくはモルホリノカルボニルメチル、モルホリノカルボニルエチル、モルホリノカルボニルプロピル、ピペリジノカルボニルメチル、ピペリジノカルボニルエチル、ピ

ペリジノカルボニルプロピル、1-ピロリジニルカルボニルメチル、1-ピロリジニルカルボニルエチル、1-ピロリジニルカルボニルプロピルなど) ; モノ-またはジ-C₁₋₆アルキル-カルバモイル-C₁₋₆アルコキシ(好ましくはエチルカルバモイルメトキシなど) ; 置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル (好ましくはベンジルなど) ; 置換基を有していてもよい芳香環基 (好ましくはフェニルなど) などである。

該「置換基を有していてもよいC₇₋₁₉アラルキル」および「置換基を有していてもよい芳香環基」における置換基としては、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル (好ましくは、メチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) などが好ましい。置換基の数は、例えば1ないし3個、好ましくは1ないし2個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

また、上記した「5ないし6員複素環カルボニル」および「5ないし6員複素環カルボニル-C₁₋₆アルキル」は、ハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル (好ましくは、メチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ (好ましくは、メトキシなど) などから選ばれる1ないし3個の置換基を有していてもよい。

「置換基を有していてもよい含窒素複素環」における「置換基」は、さらに好ましくはハロゲン化されていてもよいC₁₋₁₀アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルなどである。

R¹とYとが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」としては、前記R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに形成する「置換基を有していてもよい含窒素複素環」として例示したものが用いられる。

化合物(I)のなかでも、R¹およびR²が、同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する化合物が好ましく、R¹とR²とが

隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する化合物がさらに好ましい。

化合物 (I) において、 R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環がピペラジンの場合または R が C_{1-4} アルキルの場合、 Ar^1 は置換基
5 を有する環状基を示す。

化合物 (I) の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

1) Ar^1 が、式： Ar^3-Ar^2- で示される基であり、

Ar^2 がハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)およびハロゲン化され
10 ていてもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、フェニル、5 または 6 員芳香族複素環基、または 5 ないし 8 員の単環式非芳香族複素環基 (好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル)、かつ

Ar^3 がハロゲン原子(好ましくは、フッ素、塩素など)、ハロゲン化されてい
15 ててもよい C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ (好ましくは、メトキシ、トリフルオロメトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルチオ (好ましくは、メチルチオなど)、 C_{1-3} アルキレンジオキシ (好ましくは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど)、ハロゲン化されてい
20 ててもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル (好ましくは、アセチルなど) およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド (好ましくは、イソプロピルカルボキサミドなど) から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、

フェニル、または 5 または 6 員芳香族複素環基 (好ましくはフェニル、ピリ
25 ジルなど) ;

Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル ;

R^1 および R^2 が、同一または異なって、水素原子または C_{1-6} アルキル (好ましくは、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル) ;

Yが C_{1-6} アルキレン基（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ）；

Rが水素原子；かつ

Arが、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化
5 されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、
トリフルオロメチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキ
シ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる1ないし3個の置
換基をさらに有していてもよい単環式芳香環（好ましくはベンゼン環、ピリ
ジン環）である化合物。

10

2) Ar^1 が、式： Ar^3-Ar^2- で示される基であり、

Ar^2 がハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）およびハロゲン化され
ていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エ
チルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
15 フェニル、5 または6員芳香族複素環基、または5ないし8員の単環式非芳香
族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル）、かつ

Ar^3 がハロゲン原子（好ましくは、フッ素、塩素など）、ハロゲン化されてい
てもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、トリフルオロメチル、エチル
など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキ
シ、トリフルオロメトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキ
20 ルチオ（好ましくは、メチルチオなど）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（好まし
くは、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ハロゲン化されていて
もよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（好ましくは、アセチルなど）およびハロ
ゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボキサミド（好ましくは、イソ
25 プロピルカルボキサミドなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞ
れ有していてもよい、

フェニル、または5または6員芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリ
ジルなど）；

Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン化

されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；

R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子とともに、

ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（好ましくはメチルスルホニルなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい 3 ないし 8 員含窒素複素環（好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン（アゼパン）、モルホリン、チオモルホリン）を形成し；

Y が C_{1-6} アルキレン基（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ）；

R が水素原子；かつ

Ar が、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、トリフルオロメチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルコキシ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をさらに有していてもよい単環式芳香環（好ましくはベンゼン環、ピリジン環）である化合物。

3) Ar¹ が、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、 C_{1-3} アルキレンジオキシ（例、メチレンジオキシ、エチレンジオキシなど）、ニトロ、シアノ、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシ、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{6-14} アリールオキシ（好ましくはフェノキシ）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{7-19} アラルキルオキシ（好ましくはベンジルオキシ）、置換基（好ましくはハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルコキシなど）を有していてもよい C_{3-6}

- シクロアルキル- C_{1-6} アルコキシ（好ましくはシクロプロピルメトキシ、シクロプロピルエトキシなど）、アシル〔好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル（例、ペンタノイル、ヘキサノイルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（例、ブチルスルホニルなど）など〕、アシル- C_{1-6} アルキル〔好ましくはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、プロパノイルメチル、プロパノイルエチル、2-メチルプロパノイルメチル、ブタノイルメチル、3-メチルブタノイルメチル、ペンタノイルメチルなど）、ハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル- C_{1-6} アルキル（例、プロピルスルホニルメチル、ブチルスルホニルメチルなど）、 C_{6-14} アリール-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、ベンゾイルメチルなど）、 C_{3-6} シクロアルキル-カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、シクロプロピルカルボニルメチル、シクロブチルカルボニルメチルなど）、5ないし6員複素環カルボニル- C_{1-6} アルキル（例、テトラヒドロフロイルメチルなど）など〕などから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、
- フェニル、5または6員芳香族複素環基、または5ないし8員の単環式非芳香族複素環基（好ましくはフェニル、ピリジル、ピペリジニル）；
- Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 が、同一または異なって、水素原子またはハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルであり；
- R^1 および R^2 が、隣接する窒素原子とともに、ハロゲン化されていてもよい C_{1-10} アルキル（好ましくはメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルなど）およびハロゲン化されていてもよい C_{1-6} アルキルスルホニル（好ましくはメチルスルホニルなど）から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい3ないし8員含窒素複素環（好ましくはピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン（アゼパン）、モルホリン、チオモルホリン）を形成し；
- Yが C_{1-6} アルキレン基（好ましくは $-CH_2-$ 、 $-CH(CH_3)-$ 、 $-CH(C_2H_5)-$ 、 $-CH(CH(CH_3)_2)-$ ）；
- Rが水素原子；かつ

Ar が、ハロゲン原子（好ましくはフッ素、塩素、臭素など）、ハロゲン化
されていてもよいC₁₋₆アルキル（好ましくは、メチル、エチル、プロピル、
トリフルオロメチルなど）およびハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキ
シ（好ましくは、メトキシ、エトキシなど）から選ばれる1ないし3個の置
5 換基をさらに有していてもよい単環式芳香環（好ましくはベンゼン環、ピリ
ジン環）である化合物。

4)

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェ
10 ニル]-4-カルボキサミド（実施例2）；

4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチ
ル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド（実施例7）；

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル)[1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド（実施例33）；

15 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニ
ル}エチル)ベンズアミド（実施例40）；

4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフ
ェニル]-4-カルボキサミド（実施例97）；

N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(シクロプロピルメト
20 キシ)ベンズアミド（実施例127）；

N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(2-シクロプロピルエト
キシ)ベンズアミド（実施例128）；

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}[1,1'-ビ
フェニル]-4-カルボキサミド（実施例137）；または

25 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェ
ニル}エチル)ベンズアミド（実施例148）。

化合物（I）が塩である場合、このような塩としては、例えば、無機塩基
との塩、アンモニウム塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、

塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩などのアルカリ土類金属塩；アルミニウム塩などが挙げられる。

- 5 有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。

- 10 無機酸との塩の好適な例としては、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。

- 15 塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられる。

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。

- 20 これらの塩のなかでも、薬学的に許容し得る塩が好ましい。例えば、化合物（I）は、酸性官能基を有する場合、アルカリ金属塩（例えば、ナトリウム塩、カリウム塩など）、アルカリ土類金属塩（例えば、カルシウム塩、マグネシウム塩、バリウム塩など）などの無機塩、アンモニウム塩などであってもよい。また、化合物（I）は、塩基性官能基を有する場合、塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩、臭化水素酸塩などの無機塩；または酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩などの有機塩であってもよい。
- 25

化合物（I）は、無水物、水和物のいずれであってもよい。水和物の場合、0.5 ないし 3 個の水分子を有していてもよい

さらに、化合物（I）は、同位元素（例、 ^3H 、 ^{14}C 、 ^{35}S など）で標識

されていてもよい。

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回転異性体を含む場合には、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

該光学異性体は、自体公知の方法により製造することができる。具体的には、光学活性な合成中間体を用いる、または、最終物のラセミ体の混合物を常法に従って光学分割することにより光学異性体を得る。

光学分割法としては、自体公知の方法、例えば、以下に詳述する分別再結晶法、キラルカラム法、ジアステレオマー法等が用いられる。

1) 分別再結晶法

ラセミ体と光学活性な化合物（例えば、（+）-マンデル酸、（-）-マンデル酸、（+）-酒石酸、（-）-酒石酸、（+）-1-フェネチルアミン、（-）-1-フェネチルアミン、シンコニン、（-）-シンコニジン、ブルシンなど）と塩を形成させ、これを分別再結晶法によって分離し、所望により、中和工程を経てフリーの光学異性体を得る方法。

2) キラルカラム法

ラセミ体またはその塩を光学異性体分離用カラム（キラルカラム）にかけて分離する方法。例えば液体クロマトグラフィーの場合、ENANTIO-OVM（トーソー社製）あるいは、ダイセル社製 CHIRAL シリーズなどのキラルカラムに光学異性体の混合物を添加し、水、種々の緩衝液（例えば、リン酸緩衝液）、有機溶媒（例えば、エタノール、メタノール、イソプロパノール、アセトニトリル、トリフルオロ酢酸、ジエチルアミンなど）を単独あるいは混合した溶液として展開させることにより、光学異性体を分離する。また、例えば、ガスクロマトグラフィーの場合、CP-Chirasil-DeX CB（ジーエルサイエンス社製）などのキラルカラムを使用して分離する。

3) ジアステレオマー法

ラセミ体の混合物を光学活性な試薬と化学反応によってジアステレオマー

の混合物とし、これを通常分離手段(例えば、分別再結晶、クロマトグラフィー法等)などを経て単一物質とした後、加水分解反応などの化学的な処理により光学活性な試薬部位を切り離すことにより光学異性体を得る方法。例えば、化合物(I)が分子内にヒドロキシまたは1,2級アミノを有する場合、
5 該化合物と光学活性な有機酸(例えば、MTPA〔 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル酢酸〕、(-)-メントキシ酢酸等)などと縮合反応に付すことにより、それぞれエステル体またはアミド体のジアステレオマーを得ることができる。一方、化合物(I)がカルボン酸基を有する場合、該化合物と光学活性アミンまたはアルコール試薬とを縮合反応に付すことにより、
10 それぞれアミド体またはエステル体のジアステレオマーが得られる。分離されたジアステレオマーは、酸加水分解あるいは塩基性加水分解反応に付すことにより、元の化合物の光学異性体に変換される。

化合物(I)のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸
15 等による反応により化合物(I)に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物(I)に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こして化合物(I)に変化する化合物をいう。化合物(I)のプロドラッグとしては、化合物(I)のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物[例、化合物(I)のアミノ基がエイコサノイル化、
20 アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など]；化合物(I)の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物(例、化合物(I)の水酸基がアセチル化、
25 パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など)；化合物(I)のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物[例、化合物(I)のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオ

キシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など]などが挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物（I）から製造することができる。

また、化合物（I）のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物（I）に変化するものであってもよい。

10 化合物（I）は、例えば以下に詳述する[製造法1]ないし[製造法3]、あるいはこれらに準ずる方法によって製造することができる。

なお、下記の[製造法1]ないし[製造法3]において、原料化合物として用いられる化合物は、それぞれ塩として用いてもよい。このような塩としては、前記した化合物（I）の塩として例示したものが用いられる。

15 下記の各製造法において、アルキル化反応、加水分解反応、アミノ化反応、エステル化反応、アミド化反応、エステル化反応、エーテル化反応、酸化反応、還元反応などを行う場合、これらの反応は、自体公知の方法にしたがって行われる。このような方法としては、例えばオーガニック ファンクショナル グループ

20 プレパレーションズ（ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS）第2版、アカデミックプレス社（ACADEMIC

PRESS, INC.）1989年刊；コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーション（Comprehensive Organic Transformations）

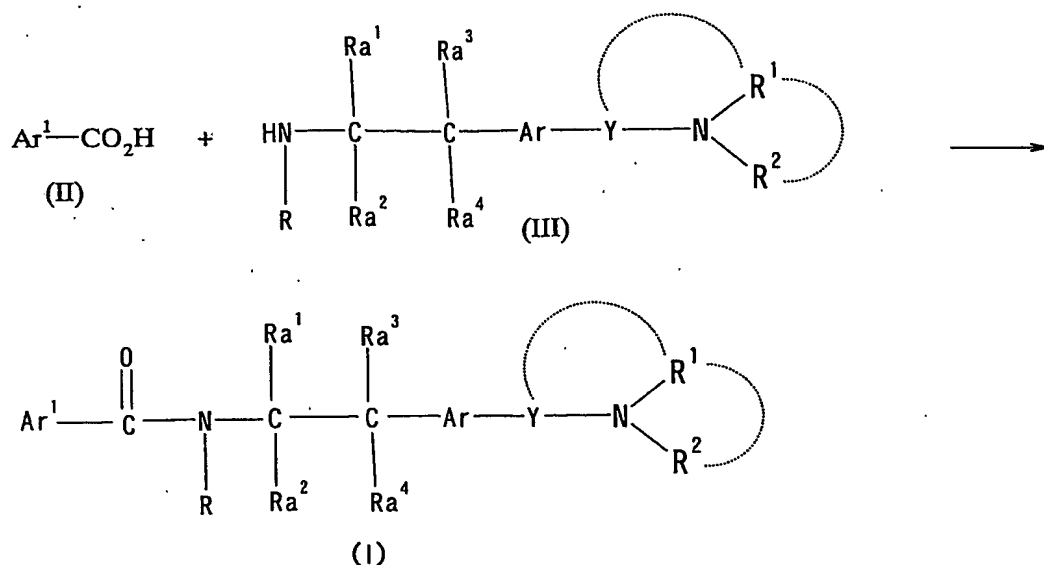
25 VCH Publishers Inc., 1989年刊等に記載の方法などが挙げられる。

[製造法1]

化合物（I）は、例えば下記アミド化反応によって製造される。

（アミド化反応）

54



[式中の記号は前記と同意義を示す]

該「アミド化反応」には、下記の「脱水縮合剤を用いる方法」と「カルボキシの反応性誘導体を用いる方法」が含まれる。

5 i) 脱水縮合剤を用いる方法

化合物(III)、1ないし5当量の化合物(II)、および1ないし2当量の脱水縮合剤を、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし1.5当量の1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)および(または)触媒量ないし5当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

10 該「脱水縮合剤」としては、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド 塩酸塩(WSC)などが挙げられる。なかでもWSCが好ましい。

「不活性溶媒」としては、例えば、ニトリル系溶媒(好ましくはアセトニトリル)、アミド系溶媒(好ましくはDMF)、ハロゲン化炭化水素系溶媒(好ましくはジクロロメタン)、エーテル系溶媒(好ましくはTHF)などが挙げられる。

15 これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

「塩基」としては、例えば

20 1) 例えばアルカリ金属またはアルカリ土類金属の水素化物(例、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水素化カリウム、水素化カルシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属のアミド類(例、リチウムアミド、ナ

トリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムジシクロヘキシルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジドなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の低級アルコキシド(例、ナトリウムメトキシド、ナトリウム
5 エトキシド、カリウム tert-ブトキシドなど)などの強塩基;

2) 例えば、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の水酸化物(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウム、水酸化バリウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭酸塩(例、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウムなど)、アルカリ金属またはアルカリ土類金属の炭
10 酸水素塩(例、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)などの無機塩基; および

3) 例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、N-メチルモルホリン、ジメチルアミノピリジン、DBU(1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]ウンデス-7-エン)、DBN(1, 5-ジアザビシクロ[4.
15 3. 0]ノン-5-エン)などのアミン類; 例えばピリジン、イミダゾール、2, 6-ルチジンなどの塩基性複素環化合物などの有機塩基などが挙げられる。

上記した塩基のなかでも、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンなどが好ましい。

20 反応温度は、通常室温(1ないし30℃、以下同様)である。反応時間は、例えば10ないし24時間である。

ii) カルボキシの反応性誘導体を用いる方法

化合物(II)の反応性誘導体と1ないし5当量(好ましくは1ないし3当量)の化合物(III)とを、不活性溶媒中で反応させる。必要に応じ、1ないし10
25 当量、好ましくは1ないし3当量の塩基の共存下に反応を行ってもよい。

化合物(II)の「反応性誘導体」としては、例えば酸ハライド(例、酸クロリド、酸プロミドなど)、混合酸無水物(例、C₁₋₆アルキル-カルボン酸、C₆₋₁₀アリール-カルボン酸またはC₁₋₆アルキル炭酸との酸無水物など)、活性
エステル(例、置換基を有していてもよいフェノール、1-ヒドロキシベンゾ

トリアゾールまたはN-ヒドロキシスクシンイミドとのエステルなど)などが挙げられる。

該「置換基を有していてもよいフェノール」における「置換基」としては、例えばハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、ハ
5 ロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシが挙げられる。置換基の数は、例えば1ないし5個である。

該「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル」、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ」としては、前記Ra¹として例示したものがそれぞれ用いられる。

10 「置換基を有していてもよいフェノール」の具体例としては、例えばフェノール、ペンタクロロフェノール、ペンタフルオロフェノール、p-ニトロフェノールなどが挙げられる。反応性誘導体は、好ましくは酸ハライドである。

「不活性溶媒」としては、例えばエーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スル
15 ホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、THF、ジクロロメタン、クロロホルムなどが好ましい。

「塩基」としては、前記と同様のものが用いられる。該塩基は、好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、
20 水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。

反応温度は、通常-20℃ないし50℃、好ましくは室温である。反応時間は、通常5分間ないし40時間、好ましくは1ないし18時間である。

前記化合物(III)は、自体公知の方法、例えばW001/82925に記載の方法あるいはこれに準ずる方法により製造することができる。
25

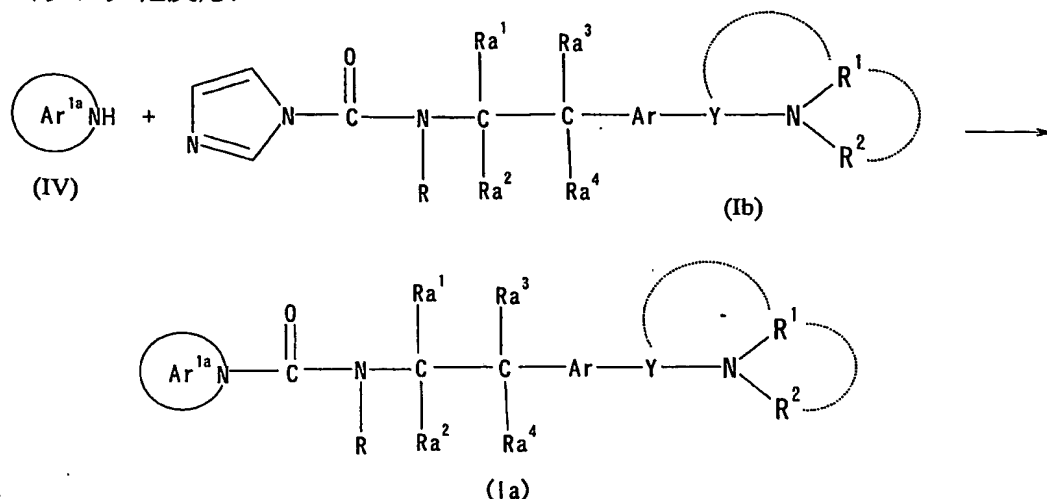
前記化合物(II)は、自体公知の方法により製造することができる。

[製造法2]

Ar¹が置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基である化合物(I a)

は、例えば下記ウレア化反応によっても製造される。

(ウレア化反応)



5 [式中、Ar^{1a}は置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基を、その他の記号は前記と同意義を示す]

Ar^{1a}で示される「置換基を有していてもよい非芳香族環状アミノ基」としては、前記 Ar¹として例示した「置換基を有していてもよい環状基」のうち、環状基が非芳香族環状アミノ基であるものが用いられる。ここで、非芳香族環状アミノ基の具体例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニルなどが挙げられる。

10

本反応は、化合物 (I b) と 1 ないし 5 当量 (好ましくは 1 ないし 1.5 当量) の化合物 (IV) とを、塩基の共存下、不活性溶媒中で反応させることによって行われる。

「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示したものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、トリエチルアミン、ピリジンなどである。塩基の使用量は、例えば化合物 (Ib) に対し、1 ないし 10 当量、好ましくは 1 ないし 3 当量である。

15

「不活性溶媒」としては、例えば、アルコール系溶媒、エーテル系溶媒、ハロゲン化炭化水素系溶媒、芳香族系溶媒、ニトリル系溶媒、アミド系溶媒、ケトン系溶媒、スルホキシド系溶媒、水などが挙げられる。これらは、二種

20

以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、アセトニトリル、DMF、アセトン、エタノール、ピリジンなどが好ましい。

反応温度は、通常約 -20°C ないし 100°C 、好ましくは室温ないし 80°C である。反応時間は、例えば約0.5時間ないし1日である。

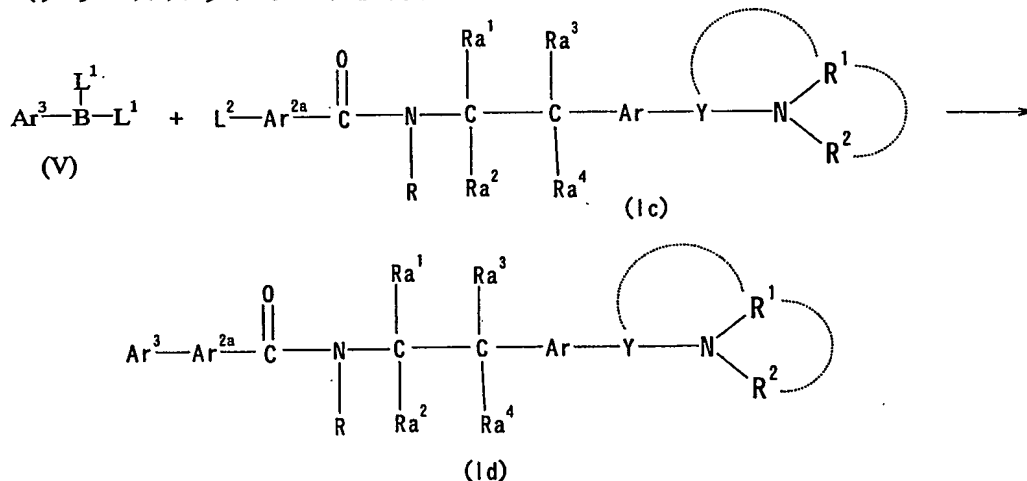
5 前記した化合物(IV)は、自体公知の方法により製造することができる。

また、化合物(I b)は、例えば前記した「製造法1」にしたがって製造することができる。

[製造法3]

10 式(I)において Ar^1 が式： $\text{Ar}^3-\text{Ar}^{2a}-$ (式中、 Ar^{2a} は置換基を有していてもよい芳香族基を、 Ar^3 は前記と同意義を示す)で示される基である化合物(I d)は、例えば下記アリールカップリング反応によって製造することもできる。

(アリールカップリング反応)



15

[式中、 L^1 はヒドロキシあるいは C_{1-6} アルコキシを； L^2 はハロゲン原子あるいはトリフルオロメタンスルホニルオキシを；その他の記号は前記と同意義を示す]

20 L^1 で示される C_{1-6} アルコキシとしては、例えばメトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。

L^2 で示されるハロゲン原子としては、例えばフッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも塩素、臭素が好ましい。

Ar^{2a}で示される「置換基を有していてもよい芳香族基」としては、前記 Ar²で示される「置換基を有していてもよい環状基」のうち、環状基が芳香族基であるものが挙げられる。

- 5 化合物 (I d) において、とりわけ、Ar³および Ar^{2a}が、ともに置換基を有していてもよいフェニルであり、Ar³-Ar^{2a}-が置換基を有していてもよいビフェニリルである場合が好ましい。

アリールカップリング反応は、自体公知の方法、例えば、アクタ ケミカ
スカンジナビア (Acta. Chemica Scandinavia), 221-230頁、199
10 3年等に記載の方法、あるいはこれに準ずる方法に従って行うことができる。

本反応は、例えば化合物 (I c) と1ないし3当量(好ましくは1ないし1.5
当量)の化合物(V)とを、塩基および遷移金属触媒の存在下、不活性溶媒中で
反応させることにより行われる。

- 15 該「塩基」としては、前記「脱水縮合剤を用いる方法」において例示した
ものが用いられる。該塩基は、好ましくは、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナ
トリウムなどである。

「塩基」の使用量は、例えば化合物 (I c) に対して、通常約1ないし10
当量である。

- 20 「遷移金属触媒」としては、例えば、パラジウム触媒、ニッケル触媒など
が挙げられる。該「パラジウム触媒」としては、例えば、テトラキス(トリ
フェニルホスフィン)パラジウム(0)、酢酸パラジウム、ビス(トリフェ
ニルホスフィン)パラジウム(II)クロリド、パラジウム-炭素などが挙
げられる。該「ニッケル触媒」としては、例えば、テトラキス(トリフェ
ニルホスフィン)ニッケル(0)などが挙げられる。

- 25 該「遷移金属触媒」の使用量は、化合物 (Ic) に対して、通常約0.01
ないし1当量、好ましくは約0.01ないし0.5当量である。

反応温度は、通常、室温ないし150℃、好ましくは約80℃ないし150℃である。反応時間は、例えば約1ないし48時間である。

該「不活性溶媒」としては、例えば、水、アルコール系溶媒、芳香族系溶

媒などが挙げられる。これらは、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。なかでも、水、エタノール、トルエンなどの単独またはこれら二種以上の混合溶媒が好ましい。

前記した化合物(V)は、自体公知の方法により製造することができる。

- 5 また、化合物(I c)は、例えば前記した「製造法1」にしたがって製造することができる。

前記「アルコール系溶媒」としては、例えば、メタノール、エタノール、イソプロパノール、tert-ブタノールなどが用いられる。

- 10 前記「エーテル系溶媒」としては、例えば、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン(THF)、1,4-ジオキサン、1,2-ジメトキシエタンなどが用いられる。

前記「ハロゲン化炭化水素系溶媒」としては、例えば、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、四塩化炭素などが用いられる。

- 15 前記「芳香族系溶媒」としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、ピリジンなどが用いられる。

前記「炭化水素系溶媒」としては、例えば、ヘキサン、ペンタン、シクロヘキサンなどが用いられる。

- 20 前記「アミド系溶媒」としては、例えば、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)、N,N-ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドンなどが用いられる。

前記「ケトン系溶媒」としては、例えば、アセトン、メチルエチルケトンなどが用いられる。

前記「スルホキシド系溶媒」としては、例えば、ジメチルスルホキシド(DMSO)などが用いられる。

- 25 前記「ニトリル系溶媒」としては、例えば、アセトニトリル、プロピオニトリルなどが用いられる。

かくして得られた化合物(I)において、分子内の官能基は、自体公知の化学反応を組み合わせることにより目的の官能基に変換することもできる。該化学反応の例としては、酸化反応、還元反応、アルキル化反応、加水分解

反応、アミノ化反応、エステル化反応、アリールカップリング反応、脱保護反応などが挙げられる。

前記の各反応において、原料化合物が置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基、カルボニル基を有する場合、これらの基にペプチド化学
5 などで一般的に用いられるような保護基が導入されていてもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

アミノ基の保護基としては、例えば、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 C_{1-6} アルコキシ-カルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、
10 ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、 C_{7-14} アラルキルオキシ-カルボニル(例、ベンジルオキシカルボニル、9-フルオレニルメトキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイル、N,N-ジメチルアミノメチレン、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、
15 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、 C_{7-11} アラルキル(例、ベンジルなど)、フェニル、トリチル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フ
20 ッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

ヒドロキシ基の保護基としては、例えば、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、 C_{7-10} アラルキル(例、ベンジルなど)、ホルミル、 C_{1-6} アルキル-

カルボニル(例、アセチル、プロピオニルなど)、ベンゾイル、 C_{7-10} アラルキル-カルボニル(例、ベンジルカルボニルなど)、2-テトラヒドロピラニル、2-テトラヒドロフラニル、シリル(例、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルフェニルシリル、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジエチルシリルなど)、 C_{2-6} アルケニル(例、1-アリルなど)などが用いられる。これらの基は、1ないし3個のハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 C_{1-6} アルキル(例、メチル、エチル、n-プロピルなど)、 C_{1-6} アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシなど)またはニトロなどで置換されていてもよい。

カルボニル基の保護基としては、例えば、環状アセタール(例、1,3-ジオキサンなど)、非環状アセタール(例、ジ- C_{1-6} アルキルアセタールなど)などが用いられる。

上記した保護基の除去方法は、自体公知の方法、例えば、プロテクティブグループス イン オーガニック シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、John Wiley and Sons 刊(1980)に記載の方法などに準じて行うことができる。例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド(例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルブロミドなど)などを使用する方法、還元法などが用いられる。

化合物(I)は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、液性変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーなどによって単離精製することができる。また、化合物(I)の原料化合物またはその塩は、前記と同様の公知の手段などによって単離精製することができるが、単離することなくそのまま反応混合物として次の工程の原料として供されてもよい。

化合物(I)およびそのプロドラッグ(以下、本発明化合物と略記することがある)は、優れたMCH受容体拮抗作用を有するため、MCHに起因する疾患の予防・治療剤として有用である。また、本発明化合物は、毒性(例、急性

毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心毒性、薬物相互作用、癌原性) も低く、経口吸収性および脳内移行性に優れている。

したがって、本発明化合物は、哺乳動物(例えば、ラット、マウス、モルモット、ウサギ、ヒツジ、ウマ、ブタ、ウシ、サル、ヒトなど)に対し、MCHに
5 起因する疾患の予防・治療剤などとして安全に投与される。

ここで、MCHに起因する疾患としては、例えば肥満症[例、悪性肥満細胞症(malignant mastocytosis)、外因性肥満(exogenous obesity)、過インシュリン性肥満症(hyperinsular obesity)、過血漿性肥満(hyperplasmic obesity)、下垂体性肥満(hypophyseal adiposity)、減血漿性肥満症
10 (hypoplasmic obesity)、甲状腺機能低下肥満症(hypothyroid obesity)、視床下部性肥満(hypothalamic obesity)、症候性肥満症(symptomatic obesity)、小児肥満(infantile obesity)、上半身肥満(upper body obesity)、食事性肥満症(alimentary obesity)、性機能低下性肥満(hypogonadal obesity)、全身性肥満細胞症(systemic mastocytosis)、単純性肥満(simple obesity)、
15 中心性肥満(central obesity)など]、摂食亢進症(hyperphagia)、情動障害、性機能障害、うつ病、不安症などが挙げられる。

本発明化合物は、糖尿病、糖尿病合併症(例、糖尿病性網膜症、糖尿病性神経症、糖尿病性腎症など)、動脈硬化症、膝関節炎などの生活習慣病の予防・治療剤としても有用である。

20 さらに、本発明化合物は、摂食抑制剤としても有用である。

本発明化合物は、食事療法(例、糖尿病の食事療法など)、運動療法と併用することもできる。

また、本発明化合物は、メラニンまたはメラノサイトの異常に基づく色素異常症の予防または治療に用いることができる。ここで、色素異常症としては、色素増強、色素減少などが挙げられる。色素増強としては、抗癌剤など
25 に起因する薬剤性色素沈着；内分泌・代謝障害疾患(例、Addison病)、遺伝性疾患、慢性肝障害、腎不全、黒色表皮種、全身性強皮症などの疾患に伴う色素沈着および色素失調症などが挙げられる。また、色素減少としては、フェニルケトン尿症、全身性または限局性白皮症、結節性硬化症に伴う葉状白

斑または尋常性白斑；全身性強皮症に伴う色素脱失などが挙げられる。

本発明化合物は、しみ、そばかす、日焼けなどによる色素沈着症の予防または治療；さらには、美容上の目的による色素増強または色素減弱にも用いることができる。

- 5 本発明の医薬は、本発明化合物を、そのままあるいは薬理学的に許容される担体とともに、自体公知の手段に従って製剤化することによって製造される。

ここで、薬理学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質、例えば、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、
10 緩衝剤、無痛化剤などが挙げられる。また、製剤化の際に、必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤、吸着剤、湿潤剤などの添加物を用いることもできる。

賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、コー
15 ンスターチ、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。

滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。

結合剤としては、例えば、結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキ
20 ストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセル
ロース、ポリビニルピロリドン、デンプン、ショ糖、ゼラチン、メチルセル
ロース、カルボキシメチルセルロースナトリウムなどが挙げられる。

崩壊剤としては、例えば、デンプン、カルボキシメチルセルロース、カル
ボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カル
ボキシメチルスターチナトリウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース
25 (L-HPC) などが挙げられる。

溶剤としては、例えば、注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。

溶解補助剤としては、例えば、ポリエチレングリコール、プロピレングリ
コール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメ

タン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。

懸濁化剤としては、例えば、ステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコ
5 ニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリンなどの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。

10 等張化剤としては、例えば、ブドウ糖、D-ソルビトール、塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。

緩衝剤としては、例えば、リン酸塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。

無痛化剤としては、例えば、ベンジルアルコールなどが挙げられる。

15 防腐剤としては、例えば、パラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。

抗酸化剤としては、例えば、亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

20 本発明の医薬の剤型としては、例えば、錠剤（糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、口腔内崩壊錠を含む）、散剤、顆粒剤、カプセル剤（ソフトカプセルを含む）、液剤などの経口剤；注射剤（例、皮下注射剤、静脈内注射剤、筋肉内注射剤、腹腔内注射剤など）、外用剤（例、経鼻投与製剤、経皮製剤、軟膏剤など）、坐剤（例、直腸坐剤、膣坐剤など）、徐放剤（例、徐放性マイクロカプセルなど）、ペレット、点滴剤、経肺剤（吸入剤）、点眼剤などの非経口剤などが挙げられる。これらの製剤は、経口的または非経口的（例、局所、直腸、静脈投与等）に安全に投与することができる。

25

本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、例えば、医薬全体の約 0.1 ないし 100 重量%である。

本発明化合物の投与量は、投与対象、投与ルート、疾患などにより適宜選択される。

例えば、本発明化合物を、肥満症の成人患者(体重約 60kg)に経口投与する場合の 1 日当たりの投与量は、約 0.1 ないし約 500mg、好ましくは約 1 ないし約 100mg、さらに好ましくは約 5 ないし約 100mg であり、この量を 1 日 1 ないし数回に分けて投与することができる。

本発明化合物は、例えば「本発明化合物の肥満症治療効果の増強」、「本発明化合物のうつ病または不安症治療効果の増強」、「本発明化合物の使用量の低減」などを目的として、本発明化合物に悪影響を及ぼさない併用薬剤と併用することができる。このような併用薬剤としては、例えば「糖尿病治療薬」、「糖尿病合併症治療薬」、「MCH 拮抗剤以外の抗肥満薬」、「高血圧治療薬」、「高脂血症治療薬(動脈硬化症治療薬)」、「関節炎治療薬」、「抗不安薬」、「抗うつ薬」などが挙げられる。これらの併用薬剤は、2 種類以上を適宜の割合で組合わせて用いてもよい。

上記「糖尿病治療薬」としては、例えばインスリン抵抗性改善薬、インスリン分泌促進薬、ビッグアニド剤、インスリン、 α -グルコシダーゼ阻害薬、 β 3 アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

インスリン抵抗性改善薬としては、例えばピオグリタゾンまたはその塩(好ましくは塩酸塩)、トログリタゾン、ロシグリタゾンまたはその塩(好ましくはマレイン酸塩)、レグリキサナ(Reglixane)(JTT-501)、GI-262570、ネトグリタゾン(Netoglitazone)(MCC-555)、YM-440、DRF-2593、BM-13-1258、KRP-297、R-119702、CS-011、FK-614、W099/58510 に記載の化合物(例えば(E)-4-[4-(5-メチル-2-フェニル-4-オキサゾリルメトキシ)ベンジルオキシイミノ]-4-フェニル酪酸)、テサグリタザール(Tesaglitazar)(AZ-242)、ラガグリタザール(Ragaglitazar)(NN-622)、BMS-298585、ONO-5816、BM-13-1258、LM-4156、MBX-102、LY-519818、MX-6054、LY-510929 などが挙げられる。

インスリン分泌促進薬としては、例えばスルフォニル尿素剤が挙げられる。
該スルフォニル尿素剤の具体例としては、例えばトルブタミド、クロルプロ
パミド、トラザミド、アセトヘキサミド、グリクロピラミドおよびそのアン
モニウム塩、グリベンクラミド、グリクラジド、グリメピリドなどが挙げら
5 れる。

上記以外にも、インスリン分泌促進薬としては、例えばレバグリニド、ナ
テグリニド、ミチグリニド（KAD-1229）、JTT-608などが挙げ
られる。

10 ビグアナイド剤としては、例えばメトホルミン、ブホルミン、フェンホル
ミンまたはそれらの塩（例、塩酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩）などが挙
げられる。

インスリンとしては、例えばウシ、ブタの膵臓から抽出された動物インス
リン；ブタの膵臓から抽出されたインスリンから酵素的に合成された半合成
ヒトインスリン；大腸菌、イーストを用い遺伝子工学的に合成したヒトイン
15 スリンなどが挙げられる。インスリンとしては、0.45から0.9（w/
w）%の亜鉛を含むインスリン亜鉛；塩化亜鉛，硫酸プロタミンおよびイン
スリンから製造されるプロタミンインスリン亜鉛なども用いられる。さらに、
インスリンは、そのフラグメントあるいは誘導体（例、INS-1 など）であって
もよい。

20 なお、インスリンには、超速効型、速効型、二相型、中間型、持続型など
種々のものが含まれるが、これらは患者の病態により適宜選択できる。

α -グルコシダーゼ阻害薬としては、例えばアカルボース、ボグリボース、
ミグリトール、エミグリテートなどが挙げられる。

β 3アドレナリン受容体作動薬としては、例えばAJ-9677、BMS
25 -196085、SB-226552、AZ40140、CP-33168
4などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病治療薬」としては、例えばエルゴセット、プラム
リントイド、レプチン、BAY-27-9955などが挙げられる。

上記「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルドース還元酵素阻害薬、

グリケーション阻害薬、プロテインキナーゼC阻害薬などが挙げられる。

アルドース還元酵素阻害薬としては、例えばトルレスタット；エパルレスタット；イミレスタット；ゼナレスタット；フィダレスタット（SNK-860）；ゾボルレスタット；ARI-509；AS-3201などが挙げられる。

グリケーション阻害薬としては、例えばピマゲジンなどが挙げられる。

プロテインキナーゼC阻害薬としては、例えばNGF、LY-333531などが挙げられる。

上記以外にも、「糖尿病合併症治療薬」としては、例えばアルプロスタジル、塩酸チアプリド、シロスタゾール、塩酸メキシレチン、イコサペント酸エチル、メマンチン（memantine）、ピマゲドリン（pimagedline；ALT-711）、神経栄養因子およびその増加薬（例、NGF、NT-3、BDNF、W001/14372 に記載のニューロトロフィン産生・分泌促進剤（例えば4-(4-クロロフェニル)-2-(2-メチル-1-イミダゾリル)-5-[3-(2-メチルフェノキシ)プロピル]オキサゾールなど）等）、神経再生促進薬（例、Y-128等）などが挙げられる。

上記「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリパーゼ阻害薬、食欲抑制薬、 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬などが挙げられる。

リパーゼ阻害薬としては、例えばオルリスタット、ATL-962などが挙げられる。

食欲抑制薬としては、例えばマジンドール、デクスフェンフラミン、フルオキセチン、シブトラミン、パイアミンなどが挙げられる。

$\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬としては、上記「糖尿病治療薬」として例示した「 $\beta 3$ アドレナリン受容体作動薬」が挙げられる。

上記以外にも、「MCH拮抗剤以外の抗肥満薬」としては、例えばリプスタチンなどが挙げられる。

上記「高血圧治療薬」としては、例えばアンジオテンシン変換酵素阻害薬、カルシウム拮抗薬、カリウムチャンネル開口薬、アンジオテンシンII拮抗薬などが挙げられる。

アンジオテンシン変換酵素阻害薬としては、例えばカプトプリル、エナラ

プリル、アラセプリル、(塩酸)デラプリル、リジノプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、シラザプリル、テモカプリル、トランドラプリル、(塩酸)マニジピンなどが挙げられる。

カルシウム拮抗薬としては、例えばニフェジピン、アムロジピン、エホニジピン、ニカルジピンなどが挙げられる。

カリウムチャンネル開口薬としては、例えばレブクロマカリム、L-27152、AL

0671、NIP-121 などが挙げられる。

アンジオテンシン II 拮抗薬としては、例えばロサルタン、カンデサルタン
10 シレキシチル、バルサルタン、イルベサルタン、CS-866、E4177 などが挙げられる。

上記「高脂血症治療薬（動脈硬化症治療薬）」としては、例えばHMG-C o A還元酵素阻害薬、フィブラート系化合物などが挙げられる。

HMG-C o A還元酵素阻害薬としては、例えばプラバスタチン、シンバ
15 スタチン、ロバスタチン、アトルバスタチン、フルバスタチン、リパンチル、セリバスタチン、イタバスタチン、ロスバスタチン（ZD-4522）またはそれらの塩（例、ナトリウム塩、カルシウム塩など）などが挙げられる。

フィブラート系化合物としては、例えばベザフィブラート、クリノフィブラート、クロフィブラート、シンフィブラートなどが挙げられる。

20 上記「関節炎治療薬」としては、例えばイブプロフェンなどが挙げられる。

上記「抗不安薬」としては、例えばクロルジアゼポキシド、ジアゼパム、オキサゾラム、メダゼパム、クロキサゾラム、プロマゼパム、ロラゼパム、アルプラゾラム、フルジアゼパムなどが挙げられる。

上記「抗うつ薬」としては、例えば、フルオキセチン、フルボキサミン、
25 イミプラミン、パロキセチン、サートラリンなどが挙げられる。

前記した併用薬剤の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬剤とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。併用薬剤の投与量は、临床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択することが

できる。

併用薬剤の投与形態は、特に限定されず、投与時に、本発明化合物と併用薬剤とが組み合わされていればよい。このような投与形態としては、例えば、1) 本発明化合物と併用薬剤とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、2) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、3) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、4) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、5) 本発明化合物と併用薬剤とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与（例えば、本発明化合物、併用薬剤の順序での投与、あるいは逆の順序での投与）などが挙げられる。

本発明化合物と併用薬剤との配合比は、投与対象、投与ルート、疾患等により適宜選択することができる。

15

化合物 (I) において、部分構造式： $-CO-N(R)-C(Ra^1)(Ra^2)-C(Ra^3)(Ra^4)-$
 [式中の記号は前記と同意義を示す] で示される基が、 $-CH_2-NH-CO-CH_2-$ 、
 $-NH-CO-CH_2-CH_2-$ 、 $-NH-CO-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH_2-NH-CO-$ 、 $-NH-CO-CH_2-O-$ 、
 $-NH-CO-C(Ph)=CH-$ 、 $-NH-CO-CH=C(4-Cl-Ph)-$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-NH-$ 、
 20 $-CH=CH-CO-NH-$ 、 $-CH_2-CO-NH-CH_2-$ 、 $-NH-CO-CH(CH_3)-O-$ 、 $-SO_2-NH-CH_2-CH_2-$ 、
 $-SO_2-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CO-CH_2-$ 、 $-CO-CH_2-CH_2-CO-$ 、
 $-CO-CH_2-CH_2-CH(OH)-$ 、 $-CO-CH_2-CH=CH-$ 、 $-CO-CH_2-CH_2-CH_2-$ または
 $-CH_2-CH_2-CH_2-CO-$ [式中、Ph はフェニル基を、4-Cl-Ph は4-クロロフェニル基を示す] である化合物、その塩およびそのプロドラッグ（以下、化合物群Aと略記することがある）は、MCH 受容体拮抗作用を有するため、本発明
 25 化合物と同様に、哺乳動物に対し、MCH に起因する疾患の予防・治療剤として用いることができる。

ここで、塩およびそのプロドラッグとしては、化合物 (I) の塩および化合物 (I) のプロドラッグとして例示したものが用いられる。化合物群Aの

具体例としては、後述する参考例 38～75、90～114 に記載の化合物などが挙げられる。

化合物群 A は、化合物 (I) と同様に製造することができる。

化合物群 A は、本発明化合物と同様に製剤化することができ、さらに併用
5 用薬剤と併用することもできる。

本発明は、さらに以下の参考例、実施例、製剤例、実験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

10 以下の参考例、実施例中、「室温」は 1 ないし 30℃を示し、有機層の乾燥には無水硫酸マグネシウムまたは無水硫酸ナトリウムを用いた。「%」は特記しない限り重量パーセントを意味する。

赤外吸収スペクトルは、フーリエ変換形赤外分光光度計を用い、拡散反射法で測定した。

15 FABMS (pos) は、高速原子衝撃質量分析法 (Fast Atom Bombardment Mass Spectrometry) における (+) 法で測定した質量スペクトルである。

本明細書中で用いられている略号は下記の意味を示す。

s : シングレット (singlet)
d : ダブルレット (doublet)
20 t : トリプレット (triplet)
q : クアルテット (quartet)
m : マルチプレット (multiplet)
br : ブロード (broad)
J : カップリング定数 (coupling constant)
25 Hz : ヘルツ (Hertz)
CDCl₃ : 重クロロホルム
DMSO-d₆ : 重ジメチルスルホキシド
THF : テトラヒドロフラン
DMF : N, N-ジメチルホルムアミド

DMSO : ジメチルスルホキシド

WSCD : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボ
ジイミド

WSC : 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボ
5 ジイミド 塩酸塩

$^1\text{H-NMR}$: プロトン核磁気共鳴

(通常フリー体を CDCl_3 中で測定した。)

IR : 赤外吸収スペクトル

Me : メチル

10 Et : エチル

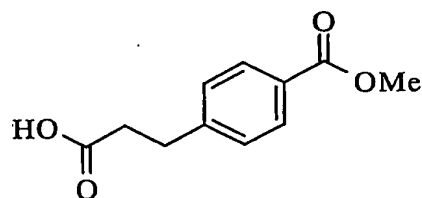
HOBt : 1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール

IPE : ジイソプロピルエーテル

DMAP : 4-ジメチルアミノピリジン

15 参考例 1

3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオン酸



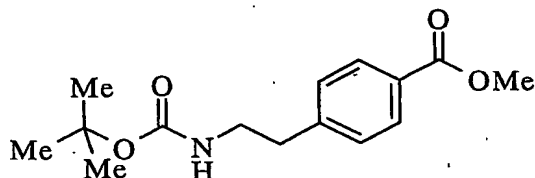
メチル 4-(3-メトキシ-3-オキソプロピル)ベンゾエート (5.05g, 22.7mmol)
のメタノール (120ml) 溶液に 0℃で一規定水酸化ナトリウム水溶液 (22.7ml)
20 を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮後、残渣を水に溶かし、ジエ
チルエーテルで洗浄した。水層に六規定塩酸を加え、酢酸エチルで抽出後、
飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、
得られた残渣をクロロホルムに溶かし、不溶物をろ去した。溶媒を減圧下留
去し、得られた残渣をヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 (3.61g)
25 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.71 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 3.01 (2H, d, $J = 8.0$ Hz),

3.90 (3H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.97 (2H, t, $J = 8.0$ Hz).

参考例 2

メチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエート



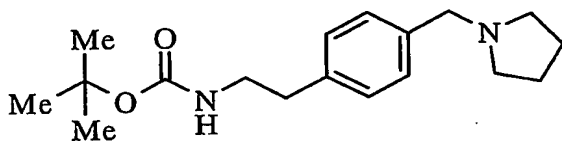
- 5 参考例 1 で得られた 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオン酸 (5.00g, 24.0mmol)、トリエチルアミン (4.34ml, 31.2mmol) と DPPA (6.21ml, 28.8mmol) の tert-ブタノール溶液 (120ml) を 90℃ で 5 時間攪拌した後、溶媒を留去した。残渣に酢酸エチルを加え、10%クエン酸水溶液、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減
- 10 圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=1:1) により精製し、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 (2.46g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.35 (9H, s), 2.76 (2H, d, $J = 7.2$ Hz), 3.17 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.90 (1H, d, $J = 5.4$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

15 7.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 3

tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルカルバメート



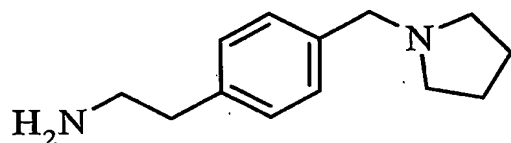
- 参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエート (550mg, 1.97mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10ml) に 0℃
- 20 で水素化リチウムアルミニウムを加え、室温で 1 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え 0.5 規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、無色油状物を得た。得ら
- 25 れた油状物 (495mg, 1.97mmol) とトリエチルアミン (274ml, 1.97mmol) の

ジメチルホルムアミド溶液(10ml)に 0℃でメタンスルホニルクロリド(152ml, 1.97mmol)を加え、1時間攪拌した後、ピロリジン(329ml, 3.94mmol)と炭酸カリウム(816mg, 5.91mmol)を加え、60℃で16時間攪拌した。反応液に 0.5 規定塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸カリウムを加え塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)により精製し、表題化合物(527mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (9H, s), 1.78 (4H, m), 2.55 (4H, m), 2.77 (2H, t, J = 7.0Hz), 3.36 (2H, m), 3.58 (2H, s), 4.55 (1H, s), 7.12 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 4

2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミン

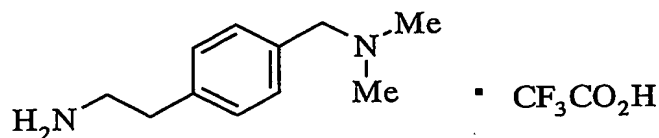


参考例 3 で得られた tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルカルバメート(526mg, 1.73mmol)にトリフルオロ酢酸(9ml)を加え、2時間攪拌した後、減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去して、表題化合物(239mg)を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.80 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.74 (2H, m), 2.96 (2H, m), 3.59 (2H, s), 7.14 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz).

参考例 5

N-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-N,N-ジメチルアミン トリフルオロ酢酸塩



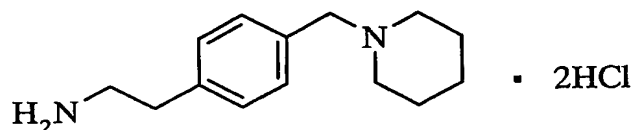
参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]}エチ

ル)ベンゾエートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.24 (6H, s), 2.79 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 2.99 (2H, t, $J = 7.2\text{Hz}$), 3.42 (2H, s), 4.75 (3H, br), 7.12 (2H, m), 7.19 (2H, m).

5 参考例 6

2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩



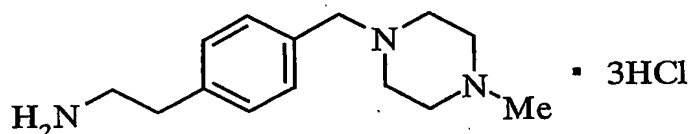
参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60-1.80 (6H, m), 2.80-3.30 (8H, m), 4.20 (2H, d, $J = 4.4\text{ Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 7.59 (2H, d, $J = 8.1\text{ Hz}$), 8.18 (2H, br).

参考例 7

15 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩



参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

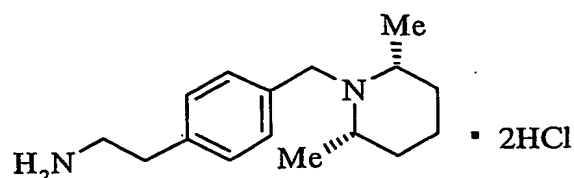
20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 2.79 (3H, s), 2.80-3.20 (4H, m), 3.20-3.80 (8H, m), 4.27 (2H, br), 7.34 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 7.58 (2H, d, $J = 7.8\text{ Hz}$), 8.10 (2H, br).

参考例 8

2-(4-{[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチルアミン 二塩酸塩

25

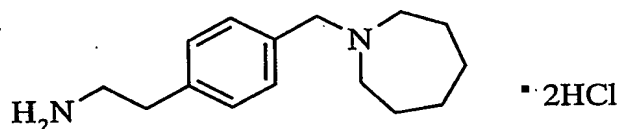


参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.55 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.74 (6H, m), 2.96 (4H, m), 3.43 (2H, m), 4.42 (2H, d, $J = 1.9$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.25 (3H, br), 10.85 (1H, s).

参考例 9

2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩



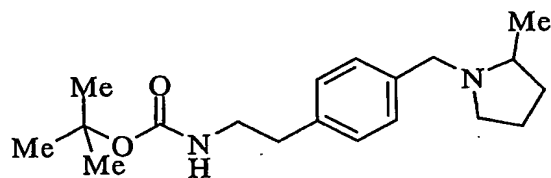
10

参考例 2 で得られたメチル 4-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}ベンゾエートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.60 (4H, m), 1.84 (4H, m), 2.98 (6H, m), 3.26 (2H, m), 4.27 (2H, d, $J = 5.5$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.31 (3H, br), 11.20 (1H, s).

参考例 10

tert-ブチル 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルカルバメート



20

tert-ブチル-2-(4-ホルミルフェニル)エチルカーバメート (3.0g, 12.0 mmol)、
2-メチルピロリジン (1.44 ml, 14.4 mmol)、酢酸 (1.4 ml, 24.0 mmol)

の THF (100 ml) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (5.1 g, 24.0 mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液に 10% 炭酸水素ナトリウム溶液 (100 ml) を加え、酢酸エチル (200 ml) で抽出した。抽出液は飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残渣を

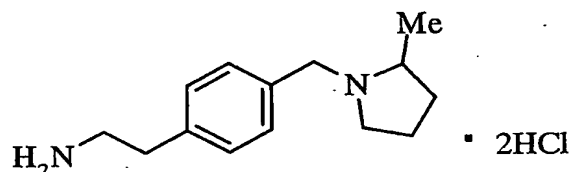
5 アルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4 : 1) により精製し表題化合物 (3.10g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.39-1.51 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.59-1.75 (2H, m), 1.88-1.99 (1H, m), 2.34-2.41 (1H, m), 2.77 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.87-2.94 (1H, m), 3.10 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.35-3.37

10 (2H, q like), 3.99 (1H, d, J = 12.8 Hz), 4.53 (1H, br), 7.13 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 11

2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩



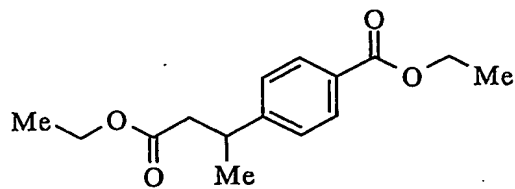
15 参考例 10 で得られた tert-ブチル 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルカルバメート (3.10 g, 9.70 mmol) のメタノール (50 ml) 溶液に 4 規定塩化水素-酢酸エチル (60 ml) を加え、16 時間攪拌した後、減圧下濃縮して、表題化合物 (2.8g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.63-1.96 (3H, m), 2.15-2.24 (1H, m), 2.80-3.22 (6H, m), 3.24-3.46 (1H, m), 4.10 (1H, m), 4.49 (1H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.23 (2H, br).

20

参考例 12

エチル 4-(3-エトキシ-1-メチル-3-オキソプロピル)ベンゾエート

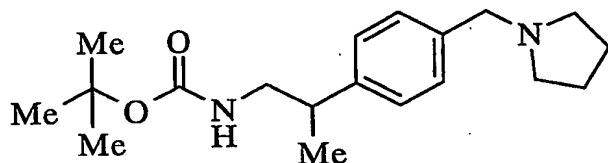


4-アセチル安息香酸エチルエステル (5.00g, 26.0mmol) をジエチルホスホノ酢酸エチル (6.71ml, 33.8mmol) と tert-ブトキシカリウム (4.38g, 39.0mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (130ml) に 0℃ で加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物と 10% パラジウム炭素 (1g) のエタノール (150ml) 液を水素雰囲気下で 2 時間攪拌し、セライトろ過した。溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製することにより、表題化合物 (5.67g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.31 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (3H, d, J = 7.2 Hz), 2.59 (2H, m), 3.32 (1H, m), 4.05 (2H, q, J = 7.2 Hz), 4.34 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.28 (2H, d, J = 6.6 Hz), 7.96 (2H, d, J = 6.6 Hz).

15 参考例 13

tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピルカルバメート

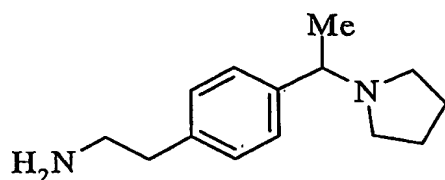


参考例 12 で得られたエチル 4-(3-エトキシ-1-メチル-3-オキソプロピル)ベンゾエートを用いて、参考例 1、参考例 2、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24 (3H, d, J = 7.2 Hz), 1.41 (9H, s), 1.79 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.93 (1H, m), 3.16 (1H, m), 3.40 (1H, m), 3.58 (2H, s), 4.42 (1H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 14

25 2-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル]エチルアミン

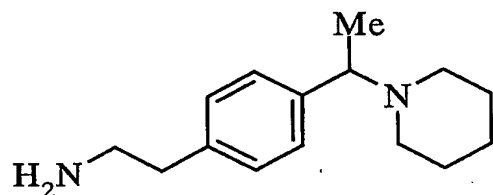


tert-ブチル 2-(4-アセチルフエニル)エチルカルバメートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.75 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.15 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 15

2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミン

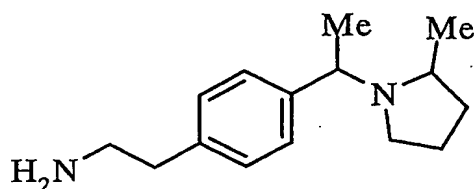


tert-ブチル 2-(4-アセチルフェニル)エチルカルバメートを用いて、参考例 3、参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (2H, m), 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.54 (4H, m), 1.86 (2H, m), 2.35 (4H, m), 2.72 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.94 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.36 (1H, q, J = 6.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.21 (2H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 16

2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミン

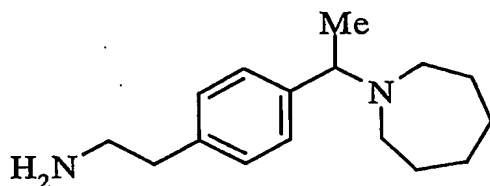


20 tert-ブチル 2-(4-アセチルフェニル)エチルカルバメートを用いて、参考例 3、
参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

ESIMS(pos) 233 $[M+H]^+$

参考例 17

2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチルアミン



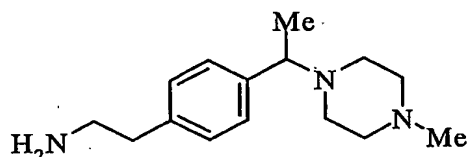
5

tert-ブチル 2-(4-アセチルフェニル)エチルカルバメートを用いて、参考例 3、
参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.16 (2H, m), 1.33 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.61 (4H, m), 2.72 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 2.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),
10 3.74 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 18

2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチルアミン



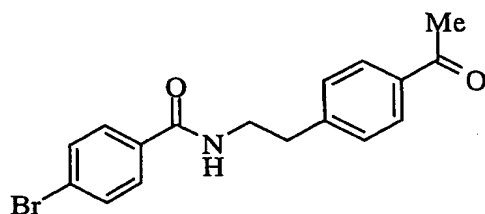
15

tert-ブチル 2-(4-アセチルフェニル)エチルカルバメートを用いて、参考例 3、
参考例 4 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22 (2H, m), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.52 (3H, s), 2.41 (8H, m), 2.72 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 2.95 (2H, t, $J = 6.6$ Hz),
20 3.34 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

参考例 19

N-[2-(4-アセチルフェニル)エチル]-4-プロモベンズアミド

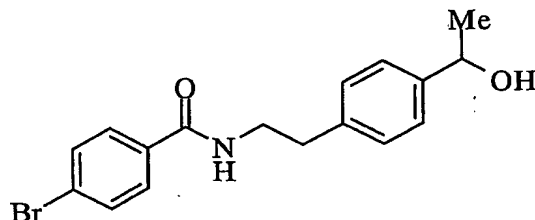


4-ブロモ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミド (10.0g, 32.9mmol) と塩化アセチル (3.04ml, 42.7mmol) のジクロロメタン (80ml) 溶液に塩化アルミニウム (11.0g, 82.2mmol) を加え、室温で1日間攪拌した。反応液を氷に加え、
 5 酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (9.79g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 2.55 (3H, s), 2.92 (2H, d, J = 6.9 Hz), 3.51 (2H, m), 7.39 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.75 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.67 (1H, d, J = 5.4 Hz).

参考例 20

4-ブロモ-N-{2-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



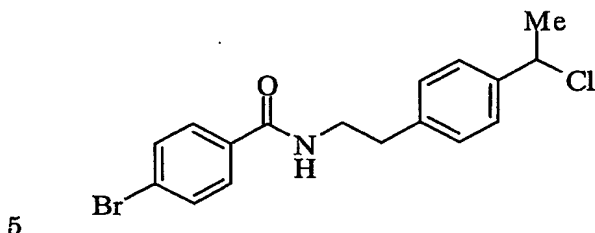
参考例 19 で得られた N-[2-(4-アセチルフェニル)エチル]-4-ブロモベンズアミド (9.79g, 28.3mmol) のメタノール (140ml) とテトラヒドロフラン (30ml) 混合溶液に水素化ホウ素ナトリウム (2.14g, 56.6mmol) を加え、室温で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (8.76g) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.81 (2H, m), 3.45 (2H, m), 4.67 (1H, m), 5.07 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (2H, d,

$J = 8.4 \text{ Hz}$), $7.68 \text{ (2H, d, } J = 8.7 \text{ Hz)}$, $7.77 \text{ (2H, d, } J = 8.7 \text{ Hz)}$, $8.66 \text{ (1H, d, } J = 5.4 \text{ Hz)}$.

参考例 21

4-ブromo-N-{2-[4-(1-クロロエチル)フェニル]エチル}ベンズアミド

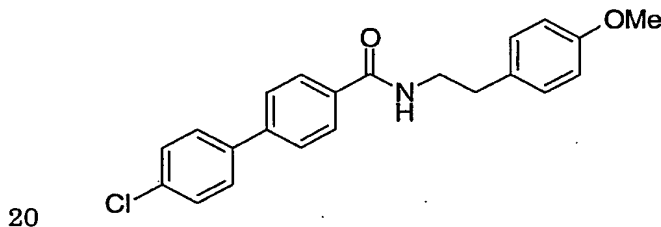


参考例 20 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]エチル}ベンズアミド (1.65g, 4.74mmol) の塩化チオニル (24ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残渣に酢酸エチルを加え、炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (1.52g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : $1.77 \text{ (3H, d, } J = 6.9 \text{ Hz)}$, 2.84 (2H, m) , 3.47 (2H, m) , 5.32 (1H, m) , $7.24 \text{ (2H, d, } J = 8.1 \text{ Hz)}$, $7.40 \text{ (2H, d, } J = 8.1 \text{ Hz)}$, $7.68 \text{ (2H, d, } J = 8.7 \text{ Hz)}$, $7.77 \text{ (2H, d, } J = 8.7 \text{ Hz)}$, $8.68 \text{ (1H, d, } J = 5.4 \text{ Hz)}$.

参考例 22

4'-クロロ-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



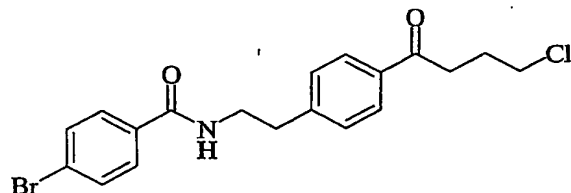
2-(4-メトキシフェニル)エタンアミン (500mg, 3.31mmol)、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (846mg, 3.64mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (760mg, 4.96mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液に 0°C でエ

チルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (951mg, 4.96mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮することにより、表題化合物 (1.03g) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.89 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.71 (2H, m), 3.80 (3H, s), 6.13 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

参考例 23

- 10 4-ブロモ-N-{2-[4-(4-クロロブタノイル)フェニル]エチル}ベンズアミド

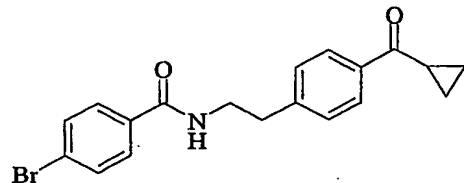


4-ブロモ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミドと塩化 4-クロロブチリルを用いて参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ 2.06 (2H, m), 2.92 (2H, m), 3.15 (2H, m), 3.52 (2H, m), 3.71 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.90 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.66 (1H, m).

参考例 24

4-ブロモ-N-{2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]エチル}ベンズアミド



20

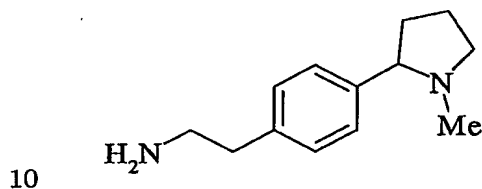
参考例 23 で得られた 4-ブロモ-N-{2-[4-(4-クロロブタノイル)フェニル]エチル}ベンズアミド (4.10g, 10.0mmol) と 85%水酸化カリウム (993mg, 15.0mmol) のテトラヒドロフラン (60ml) -メタノール (60ml) 溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄

後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル（１：５）で粉末にすることにより、表題化合物（３．３８ｇ）を得た。

- 5 ^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ 1.01 (4H, m), 2.85-2.96 (3H, m), 3.52 (2H, m), 7.39 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.65 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

参考例 25

2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチルアミン

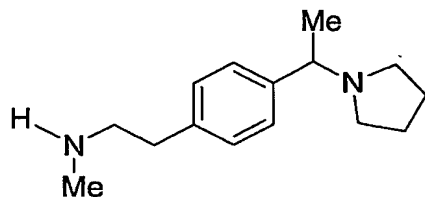


- 実施例 136 で得られた 4-プロモ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}ベンズアミド (1.12g, 2.89mmol) の濃塩酸 (14ml) 溶液を 100℃ で 1 日間攪拌した。反応液に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄し、炭酸カリウムで塩基性とした。これを酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、
15 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：メタノール＝１：１）により精製することにより、表題化合物 (305mg) を得た。

- ^1H NMR (CDCl_3) δ 1.75-1.83 (2H, m), 1.93-2.05 (1H, m), 2.11-2.31 (5H, m), 2.74 (2H, m), 2.95-3.03 (3H, m), 3.24 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).
20

参考例 26

N-メチル-2-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル]エチルアミン



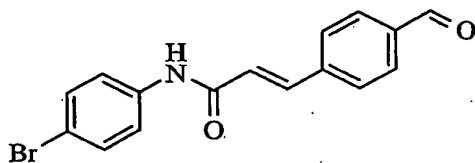
参考例 14 で得られた 2-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル]エチルア

ミン (9.26g, 31.8mmol) とトリエチルアミン (15.5ml, 111mmol) のテトラ
 ヒドロフラン (200ml) 溶液にクロロ炭酸メチル (2.46ml, 31.8mmol) を 0℃
 で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、
 飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、
 5 得られた淡黄色固体をテトラヒドロフラン (200ml) に溶かし、水素化リチウ
 ムアルミニウム (1.21 g, 32.0mmol) を 0℃ で加え、3 時間加熱還流した。
 反応液を 0℃ に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、
 無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣を NH-
 シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製
 10 し、表題化合物 (4.05g) を得た。

^1H NMR (CDCl_3) δ 1.38 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.75 (4H, m), 2.34 (2H, m),
 2.44 (3H, s), 2.55 (2H, m), 2.77 (4H, m), 3.15 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.13
 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

参考例 27

15 (E)-N-(4-ブロモフェニル)-3-(4-ホルミルフェニル)-2-プロペンアミド

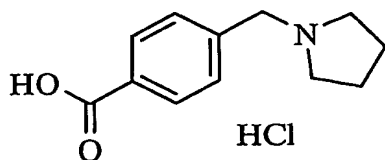


(E)-3-(4-ホルミルフェニル)-2-プロペン酸を用いて実施例 2 と同様の操作
 を行うことにより、表題化合物を得た。

^1H -NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 6.95 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 9.0$ Hz),
 20 7.66 (3H, m), 7.84 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.97 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.02
 (1H, s), 10.45 (1H, s).

参考例 28

4-(1-ピロリジニルメチル)安息香酸 塩酸塩

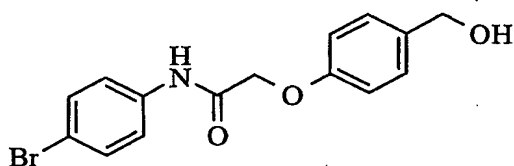


メチル 4-(1-ピロリジニルメチル)ベンゾエート 塩酸塩 (3.18g, 12.4mmol) の 6 規定塩酸 (30ml) 溶液を 100℃で 16 時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、テトラヒドロフランで粉末にすることにより、表題化合物 (1.74g) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) δ : 2.11 (4H, m), 3.40 (4H, m), 4.47 (2H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.12 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

参考例 29

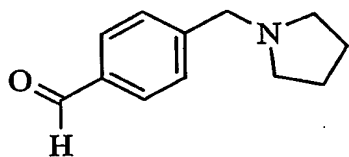
N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]アセトアミド



- 10 4-ブロモアニリンと[4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ]酢酸を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.41 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 4.67 (2H, s), 5.06 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.19 (1H, s).

15 参考例 30

4-(1-ピロリジニルメチル)ベンズアルデヒド

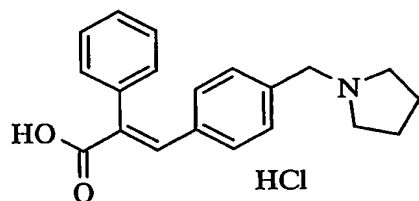


- 4-(ジメトキシメチル)ベンズアルデヒド (25.0g, 120mmol)、ピロリジン (10.0ml, 120mmol)、酢酸 (6.87ml, 120mmol) と無水硫酸ナトリウム (34.1g, 240mmol) のジクロロメタン (300ml) 液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (38.2g, 180mmol) を加え、3 日間攪拌した。反応液に炭酸カリウムを加え、溶媒を減圧下留去した。残渣に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し
- 20

た。得られた油状物に 1 規定塩酸 (300ml) を加え、2 時間後にジエチルエーテルで洗浄した。水層を炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；
5 酢酸エチル) により精製することにより、表題化合物 (22.7g) を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.80 (4H, m), 2.52 (4H, m), 3.68 (2H, s), 7.50 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.82 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 9.98 (1H, s).

参考例 31

(E)-2-フェニル-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペン酸 塩
10 酸塩



エチル プロモ(フェニル)アセテート (9.73g, 40.0mmol) にトリエチルフォ
スファイト (8.58ml, 50mmol) を加え、160℃で 1 時間攪拌した後、さらにト
リエチルフォスファイト (8.58ml, 50mmol) を加え、1 時間攪拌した。過剰の
15 トリエチルフォスファイトを減圧下留去した後、残渣をテトラヒドロフラン
(100ml) に溶かした。この溶液を、60%水素化ナトリウム (1.60g, 40.0mmol)
のテトラヒドロフラン (50ml) 液に 0℃で滴下した。10 分間攪拌した後、参
考例 30 で得られた 4-(1-ピロリジニルメチル)ベンズアルデヒド (7.58g,
40.0mmol) のテトラヒドロフラン (50ml) 溶液を滴下し、1 時間室温で攪拌し
20 た。溶媒を減圧下留去した後、残渣にイソプロピルエーテルを加え、飽和食
塩水で洗浄し、1 規定塩酸で抽出した。水層をイソプロピルエーテルで洗浄後、
水層を炭酸カリウムで塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食
塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得ら
れた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒；酢酸エチル) に
25 より精製することにより、油状物 (10.3g) を得た。得られた油状物 (1.00g,
2.98mmol) の濃塩酸 (15ml) 液を 100℃で 1 日間攪拌した後、減圧下濃縮した。

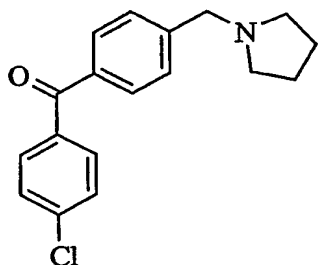
得られた残渣をアセトニトリルとテトラヒドロフランで洗浄することにより、表題化合物 (150mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.85 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.98 (2H, m), 3.33 (2H, m), 4.23 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.16 (2H, m), 7.38 (5H, m), 7.76 (1H, s), 10.72 (1H, br).

5

参考例 32

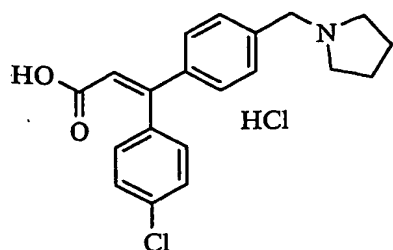
(4-クロロフェニル) [4-(1-ピロリジニルメチル) フェニル] メタノン



- 10 [4-(プロモメチル) フェニル] (4-クロロフェニル) メタノン (6.71g, 21.7mmol)、炭酸カリウム (5.99g, 43.3mmol) とピロリジン (3.62ml, 43.3mmol) にアセトニトリル (55ml) を加え、80℃で16時間攪拌した。溶媒を濃縮後、ジエチルエーテルを加え、1 N 塩酸で抽出した。抽出液に炭酸カリウムを加え塩基性にした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開
- 15 溶媒; 酢酸エチル) により精製することにより、表題化合物 (4.79g) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (4H, m), 2.46 (4H, m), 3.67 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 33

- 20 (Z)-3-(4-クロロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル) フェニル]-2-プロペン酸 塩酸塩

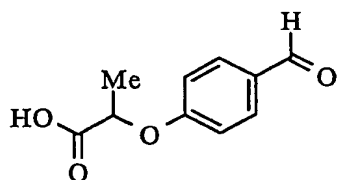


参考例 32 で得られた(4-クロロフェニル)[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]メタノン (1.00g, 3.34mmol) と tert-ブチル (ジエトキシホスホリル) アセテート (1.18ml, 5.00mmol) のテトラヒドロフラン (17ml) 液に 60%水素化ナトリウム (200mg, 5.00mmol) を 0℃で加え、4 時間室温で攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製することにより、油状物 (10.3g) を得た。得られた油状物 (1.33g, 3.34mmol) の 4 規定塩化水素-酢酸エチル (17ml) 液を室温で 1 日間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣をイソプロパノールとアセトニトリルで洗浄することにより、表題化合物 (425mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.88 (2H, m), 1.99 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.34 (2H, m), 4.34 (2H, d, J = 5.7 Hz), 6.45 (1H, s), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.1 Hz), 10.37 (1H, br).

参考例 34

2-(4-ホルミルフェノキシ)プロピオン酸



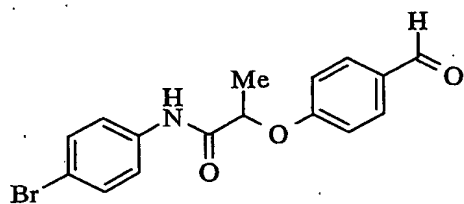
エチル 2-ブロモプロパノエート (6.38ml, 49.1mmol) 、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (5.00g, 40.9mmol) と炭酸カリウム (6.79g, 49.1mmol) のアセトニトリル (25ml) 液を 60℃で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。

得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製することにより、油状物を得た。得られた油状物(9.10g, 40.9mmol)のエタノール(200ml)溶液に1規定水酸化ナトリウム水溶液(61.4ml)を加え、室温で16時間攪拌した後、減圧下濃縮した。得られた残渣に酢酸エチルを
5 加え、1規定塩酸と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物(5.68g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.91 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.99 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.83 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.87 (1H, s).

10 参考例 35

N-(4-ブロモフェニル)-2-(4-ホルミルフェノキシ)プロパンアミド



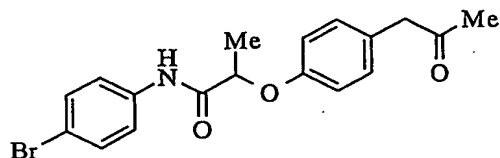
参考例 34 で得られた 2-(4-ホルミルフェノキシ)プロパン酸と 4-ブロモアニリンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.71 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 4.91 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.09 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.44 (4H, s-like), 7.89 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 8.03 (1H, s), 9.92 (1H, s).

参考例 36

N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(2-オキソプロピル)フェノキシ]プロパンアミド

20 ド



2-ブロモ-N-(4-ブロモフェニル)プロパンアミド (3.00g, 10.2mmol)、1-(4-ヒドロキシフェニル)アセトン (1.54g, 10.2mmol)、炭酸カリウム

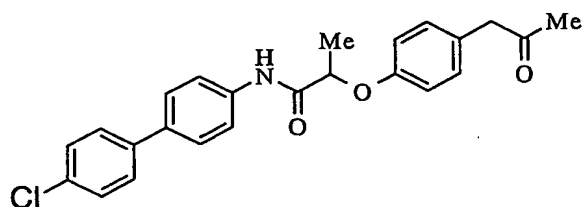
(2.83g, 20.5mmol) の DMF (20ml) 液を室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸

エチルを加え、1 規定水酸化ナトリウム水溶液、食塩水で洗浄し、溶媒を減圧下留去した。得られた粗結晶をイソプロピルエーテル-酢酸エチルで再結晶することにより表題化合物 (2.75g) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.17 (3H, s), 3.68 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.95 (2H, m), 7.18 (2H, m), 7.48 (4H, m), 8.24 (1H, s).

参考例 37

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-(2-オキソプロピル)フェノキシ]プロパンアミド

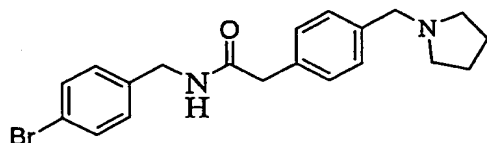


10 参考例 36 で得られた N-(4-プロモフェニル)-2-[4-(2-オキソプロピル)フェノキシ]プロパンアミドと 4-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.18 (3H, s), 3.68 (2H, s), 4.63 (2H, s), 6.98 (2H, m), 7.19 (2H, m), 7.40 (2H, m), 7.52 (4H, m), 7.67 (2H, m), 8.32 (1H, s).

参考例 38

N-(4-プロモベンジル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]アセトアミド



20 4-プロモベンジルアミン塩酸塩 (971mg, 4.37mmol)、[4-(プロモメチル)フェニル]酢酸 (1.00g, 4.37mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (590mg, 4.37mmol) とトリエチルアミン (668μl, 4.80mmol) のジメチルホルムアミド (11ml) 溶液に 0℃でエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (837mg, 4.37mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチル

を加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製し、酢酸エチル-イソプロピルエーテル（1：5）で粉末にした。得られた粉末（850mg, 2.24mmol）、ピロリジン（561 μ l, 6.37mmol）と炭酸カリウム（930mg, 6.37mmol）のジメチルホルムアミド（10ml）溶液を 80℃で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残査を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、
 5 表題化合物（437mg）を得た。

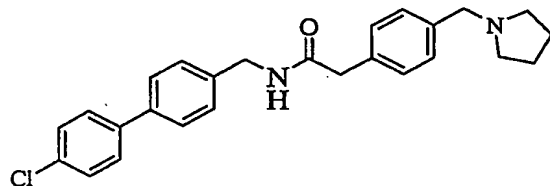
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.68 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.44 (2H, s), 3.52 (2H, s), 4.21 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.14-7.23 (3H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.53 (2H, t, $J = 6.0$ Hz).

融点：107-109℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15 FABMS(pos) 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 39

N-[(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)メチル]-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]アセトアミド



20 参考例 38 で得られた N-(4-プロモベンジル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]アセトアミドと 4-クロロフェニルボロン酸を用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

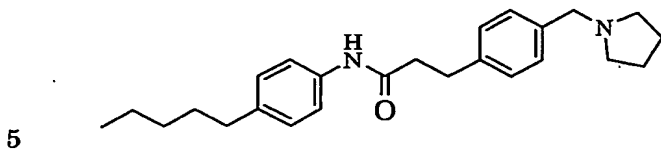
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.46 (2H, s), 3.53 (2H, s), 4.29 (2H, d, $J = 5.7$ Hz), 7.21 (4H, s-like), 7.30 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.49 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 8.55 (2H, t, $J = 6.0$ Hz).

融点：151-153℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 419 [M+H]⁺

参考例 40

N-(4-ペンチルフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



参考例 1 で得られた 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオン酸を用いて、実施例 2、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.85 (3H, t, J = 6.9 Hz), 1.26 (4H, m), 1.53 (2H, m), 1.66 (4H, m), 2.38 (4H, m), 2.49 (2H, m), 2.57 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.87 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.50 (2H, s), 7.07 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18 (4H, m), 7.44 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.78 (1H, s).

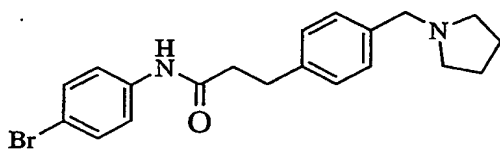
10

融点 : 104-105°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 379 [M+H]⁺

15 参考例 41

N-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



参考例 1 で得られた 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオン酸を用いて、実施例 2、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20

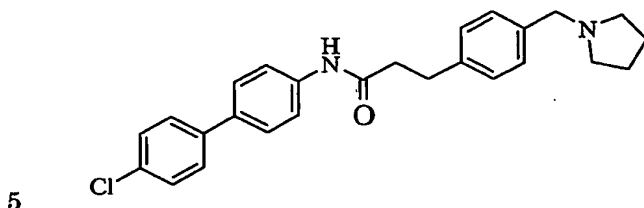
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.66 (4H, m), 2.38 (4H, m), 2.60 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.88 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.50 (2H, s), 7.18 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.54 (2H, d, J = 9.0 Hz), 10.01 (1H, s).

25 融点 : 137-138°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 387 [M+H]⁺

参考例 42

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



参考例 41 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.66 (4H, m), 2.38 (4H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.90 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.50 (2H, s), 7.19 (4H, m), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.59-7.68 (6H, m), 10.00 (1H, s).

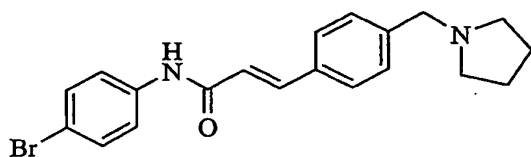
10

融点 : 179-181°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 419 [M+H]⁺

参考例 43

15 (E)-N-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



参考例 27 で得られた (E)-N-(4-ブロモフェニル)-3-(4-ホルミルフェニル)-2-プロペンアミド (400mg, 1.21mmol) とピロリジン (303 μl, 3.63mmol) の酢酸-メタノール-テトラヒドロフラン (3ml×3) 溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (770mg, 3.63mmol) を加え、室温で 2 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル : ヘキサン =

20

1 : 1) により精製し、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 (123mg) を得た。

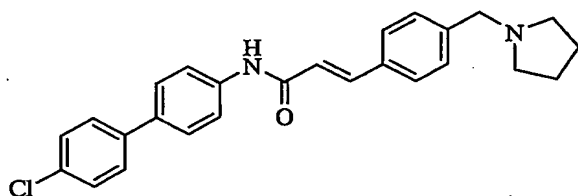
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.70 (4H, m), 2.46 (4H, m), 3.62 (2H, s), 6.78 (1H, d, J = 15.6 Hz), 7.37 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49-7.60 (5H, m), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.31 (1H, s).

融点 : 184-186℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 385 [M+H]⁺

参考例 44

(E)-N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



参考例 43 で得られた (E)-N-(4-ブロモフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを用いて実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

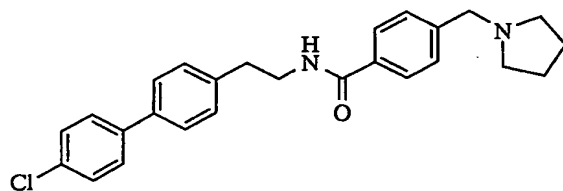
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.71 (4H, m), 2.45 (4H, m), 3.61 (2H, s), 6.83 (1H, d, J = 15.3 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.59 (3H, m), 7.67 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.32 (1H, s).

融点 : 207-209℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 417 [M+H]⁺

参考例 45

N-[2-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)エチル]-4-(1-ピロリジニルメチル)ベンズアミド



参考例 28 で得られた 4-(1-ピロリジニルメチル)安息香酸 塩酸塩を用いて、

実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

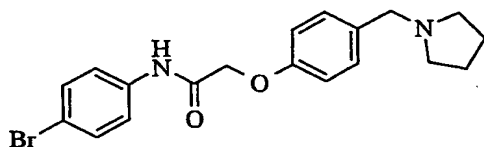
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (4H, m), 2.43 (4H, m), 2.89 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.50 (2H, m), 3.61 (2H, s), 7.36 (4H, m), 7.50 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J =$
5 8.0 Hz), 8.57 (1H, t, $J = 7.8$ Hz).

融点 : 187-189°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 46

N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトア
ミド
10 ミド



参考例 29 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(ヒドロキシメチル)フェ
ノキシ]アセトアミド (1.00g, 2.97mmol) とトリエチルアミン (0.496ml,
3.57mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (15ml) に 0°C でメタンスルホニルク
15 ロリド (0.253ml, 3.27mmol) を加え、1 時間攪拌した後、ピロリジン (0.745ml,
8.92mmol) と炭酸カリウム (1.23g, 8.92mmol) を加え、60°C で 16 時間攪拌
した。反応液に 1 規定塩酸を加え、ジエチルエーテルで洗浄後、水層に炭酸
カリウムを加え塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で
20 洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残
渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精
製し、ジイソプロピルエーテルで粉末にすることにより表題化合物 (484mg)
を得た。

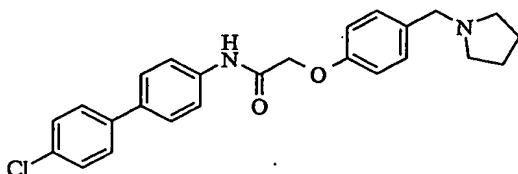
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.38 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.67 (2H,
s), 6.92 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.50 (2H, d,
25 $J = 8.7$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.19 (1H, s).

融点 : 143-145°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 389 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 47

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



- 5 参考例 46 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

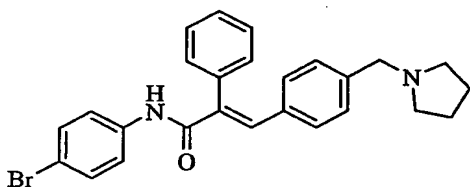
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.50 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.65 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.18 (1H, s).

融点: 167-169°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 421 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 48

- 15 (E)-N-(4-ブロモフェニル)-2-フェニル-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



参考例 31 で得られた (E)-2-フェニル-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペン酸 塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

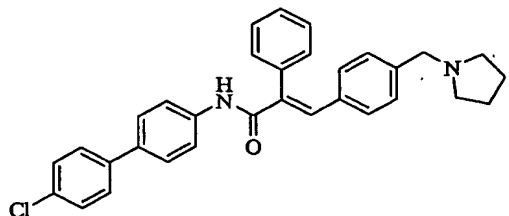
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.38 (4H, m), 3.50 (2H, s), 7.01 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.12 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, m), 7.38 (4H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.07 (1H, s).

融点: 158-160°C (酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS (pos) 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 49

(E)-N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-フェニル-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



- 5 参考例 48 で得られた (E)-N-(4-ブロモフェニル)-2-フェニル-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

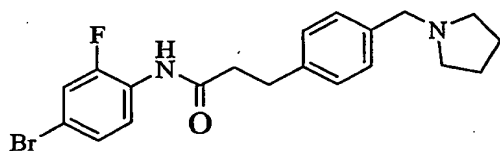
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 3.51 (2H, s), 7.02 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.27 (2H, m), 7.39 (4H, m),
10 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.67 (4H, m), 7.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 10.05 (1H, s).

融点 : 146-147°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 493 [M+H]⁺

参考例 50

- 15 N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



- 20 参考例 1 で得られた 3-[4-(メトキシカルボニル)フェニル]プロピオン酸を用いて、実施例 2、参考例 3 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

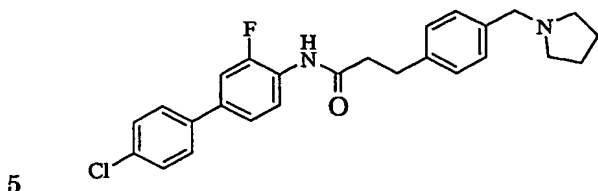
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.38 (4H, m), 2.68 (2H, m), 2.87 (2H, m), 3.50 (2H, s), 7.17 (4H, m), 7.35 (1H, m), 7.55 (1H, dd, J = 2.1, 10.5 Hz), 7.85 (1H, m), 9.76 (1H, s).

融点 : 101-102°C (酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS(pos) 405 [M+H]⁺

参考例 51

N-(4'-クロロ-3-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



実施例 50 で得られた N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド を用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

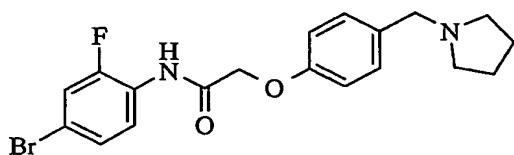
10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.40 (4H, m), 2.71 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.52 (2H, s), 7.20 (4H, m), 7.52 (3H, m), 7.57-7.63 (1H, m), 7.72 (2H, d, J = 8.8 Hz), 8.00 (1H, m), 9.78 (1H, s).

融点 : 141-143°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 437 [M+H]⁺

参考例 52

15 N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



4-(ヒドロキシメチル)フェノキシ酢酸を用いて、実施例 2、参考例 46 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

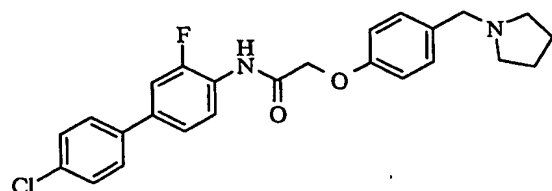
20 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.49 (2H, s), 4.73 (2H, s), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.39 (1H, m), 7.62 (1H, dd, J = 2.4, 10.5 Hz), 7.79 (1H, m), 9.93 (1H, s).

融点 : 102-103°C (酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS(pos) 407 [M+H]⁺

25 参考例 53

N-(4'-クロロ-3-フルオロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



実施例 52 で得られた N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

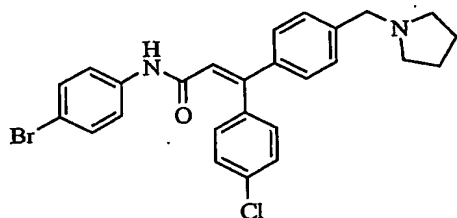
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.51 (2H, s), 4.77 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.52 (3H, m), 7.65 (1H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.95 (1H, m), 9.94 (1H, s).

融点 : 121-123°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 54

(Z)-N-(4-ブromoフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



参考例 33 で得られた (Z)-3-(4-クロロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペン酸 塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

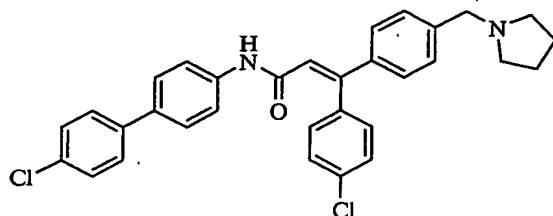
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.69 (4H, m), 2.43 (4H, m), 3.59 (2H, s), 6.64 (1H, s), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.43 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.50 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 10.26 (1H, s).

融点 : 144-146°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 495 [M+H]⁺

参考例 55

(Z)-N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-3-(4-クロロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



5

参考例 54 で得られた (Z)-N-(4-プロモフェニル)-3-(4-クロロフェニル)-3-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.69 (4H, m), 2.43 (4H, m), 3.58 (2H, s), 6.68 (1H, s), 7.21 (4H, m), 7.33 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.42 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (6H, m), 10.25 (1H, s).

10

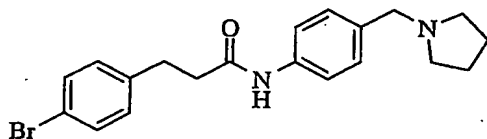
融点 : 178-180℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 527 [M+H]⁺

参考例 56

3-(4-プロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド

15



3-(4-プロモフェニル)プロパン酸と 4-(1-ピロリジニルメチル)アニリンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.38 (4H, m), 2.59 (2H, d, J = 7.8 Hz), 2.87 (2H, d, J = 7.8 Hz), 3.48 (2H, s), 7.19 (4H, m), 7.45 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.7 Hz), 9.84 (1H, s).

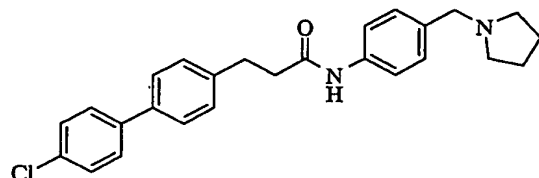
20

融点 : 132-134℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 387 [M+H]⁺

参考例 57

3-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミド



- 5 参考例 56 で得られた 3-(4-プロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロパンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

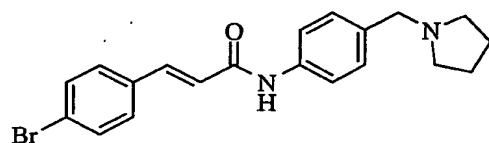
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.65 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.49 (2H, s), 7.20 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.35 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),
10 7.49 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.67 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 9.89 (1H, s).

融点 : 173-175°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 58

- 15 (E)-3-(4-プロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロパンアミド



(E)-3-(4-プロモフェニル)-2-プロペン酸と 4-(1-ピロリジニルメチル)アニリンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

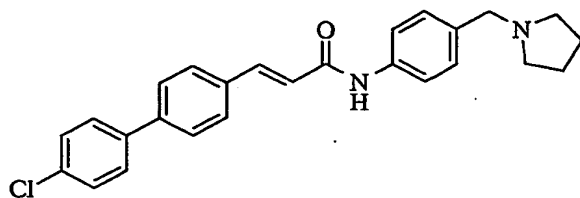
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.68 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.51 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (1H, d, $J = 15.9$ Hz), 7.55-7.65 (6H, m), 10.17 (1H, s).

融点 : 183-185°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 385 $[\text{M}+\text{H}]^+$

- 25 参考例 59

(E)-3-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミド



参考例 58 で得られた (E)-3-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-2-プロペンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

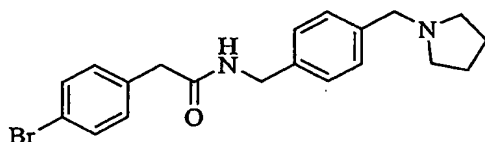
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.69 (4H, m), 2.42 (4H, m), 3.53 (2H, s), 6.88 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.61 (1H, d, $J = 15.6$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.69-7.78 (8H, m), 10.17 (1H, s).

融点 : 204-207°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 417 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 60

2-(4-ブロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)ベンジル]アセトアミド



4-(1-ピロリジニルメチル)ベンジルアミンと(4-ブロモフェニル)酢酸を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

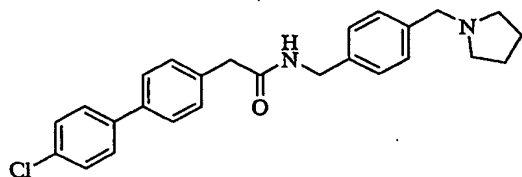
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 3.45 (2H, s), 3.52 (2H, s), 4.23 (2H, d, $J = 6.0$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (4H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.51 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

融点 : 150-152°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 387 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 61

2-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)ベンジル]アセトアミド



参考例 60 で得られた 2-(4-プロモフェニル)-N-[4-(1-ピロリジニルメチル)ベンジル]アセトアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

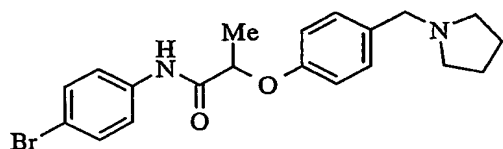
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 3.52 (4H, m), 4.25 (2H, d, J = 6.0 Hz), 7.20 (4H, m), 7.37 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.61 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.55 (1H, t, J = 6.0 Hz).

融点 : 174-176℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 419 [M+H]⁺

参考例 62

N-(4-プロモフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]プロパンアミド



参考例 35 で得られた N-(4-プロモフェニル)-2-(4-ホルミルフェノキシ)プロパンアミドとピロリジンを用いて、参考例 43 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

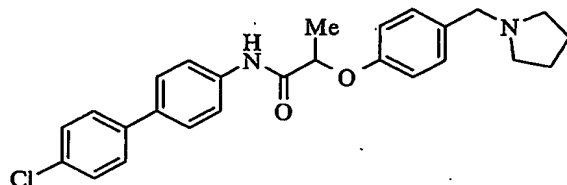
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.53 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.66 (4H, m), 2.37 (4H, m), 3.46 (2H, s), 4.82 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.47 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.59 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.21 (1H, s).

融点 : 116-118℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 403 [M+H]⁺

参考例 63

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]プロパンアミド



- 5 参考例 62 で得られた N-(4-ブロモフェニル)-2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]プロパンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

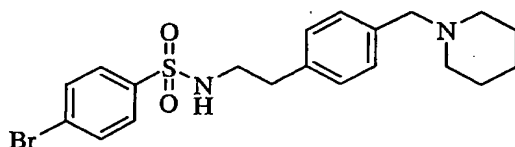
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.66 (4H, m), 2.39 (4H, m), 3.48 (2H, s), 4.86 (1H, q, J = 6.6 Hz), 6.91 (2H, d, J = 8.7 Hz),
 10 7.21 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.23 (1H, s).

融点 : 123-125℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 435 [M+H]⁺

15 参考例 64

4-ブromo-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンゼンスルホンアミド



- 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン
 20 二塩酸塩 (300mg, 1.03mmol) とトリエチルアミン (0.473ml, 3.40mmol) の
 テトラヒドロフラン (5ml) 溶液に 4-ブromoベンゼンスルホニルクロリド

(290mg, 1.13mmol) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査を NH シリカゲルカラムクロマトグ

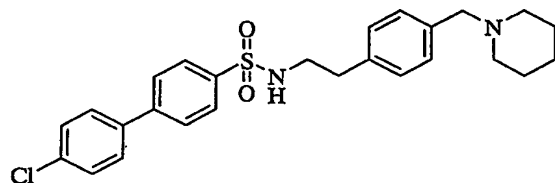
ラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製し、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物（404mg）を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.38 (2H, m), 1.47 (4H, m), 2.28 (4H, m), 2.65 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.36 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.83 (1H, m).

融点：109-110℃（酢酸エチル-ヘキサン）

参考例 65

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-スルホンアミド



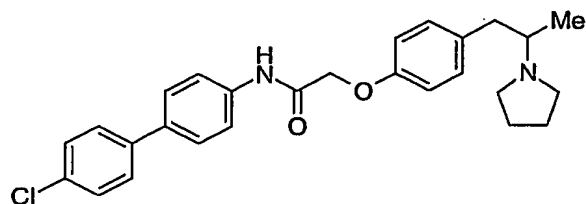
参考例 64 で得られた 4-プロモ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンゼンスルホンアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37 (2H, m), 1.45 (4H, m), 2.27 (4H, m), 2.67 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.33 (2H, s), 7.08 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.15 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.56 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.74-7.88 (7H, m).

融点：136-138℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

参考例 66

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-[2-(1-ピロリジニル)プロピル]フェノキシ]アセトアミド



参考例 37 で得られた N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-(2-オキソプロピル)フェノキシ]アセトアミドとピロリジンを用いて、参考例 43 と同

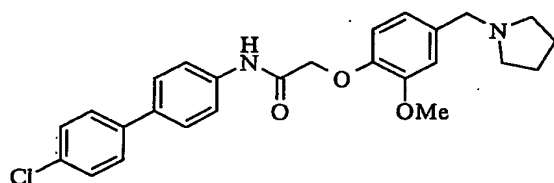
様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, d, $J=6.1\text{Hz}$), 1.81 (4H, m), 2.47 (2H, m), 2.67 (4H, m), 3.08 (1H, dd, $J=12.5, 3.2\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 6.92 (2H, m), 7.15 (2H, m), 7.39 (2H, m), 7.51 (4H, m), 7.66 (2H, m), 8.33 (1H, s),

5 融点: 176-177°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 67

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[2-メトキシ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



10 4-ヒドロキシ-3-メトキシベンズアルデヒド (2.02g, 13.3mmol)、2-ブロモ-N-(4-ブロモフェニル)アセトアミド (3.00g, 10.2mmol) と炭酸カリウム (2.12g, 15.4mmol) にプロピオニトリル (10ml) を加え、80°Cで1日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残査をアルミナカラム

15 クロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1:5) で粉末にすることによりフェノキシ酢酸アミド誘導体 (2.93g) を得た。この化合物を用いて、参考例 43、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

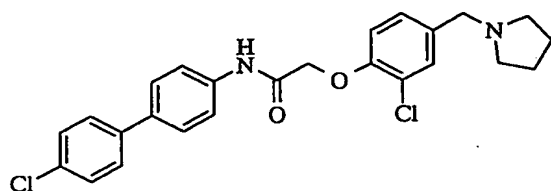
$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.68 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.81 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.79 (1H, dd, $J = 7.8, 2.1\text{Hz}$), 6.91 (1H, d, $J = 7.8\text{Hz}$), 6.94 (1H, d, $J = 2.1\text{Hz}$), 7.50 (2H, d, $J = 8.7\text{Hz}$), 7.64-7.76 (6H, m), 10.16 (1H, s).

20

融点: 89-91°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 68

25 N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[2-クロロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



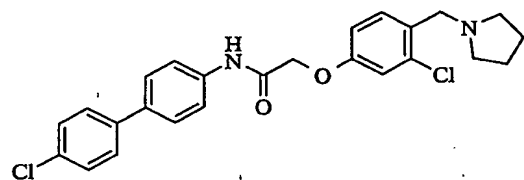
3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 67 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.68 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.51 (2H, s), 4.83 (2H, s), 7.02 (1H, s, J = 8.4 Hz), 7.20 (1H, dd, J = 8.4, 1.8 Hz), 7.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (6H, m), 10.25 (1H, s).

融点 : 121-123℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 69

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[3-クロロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



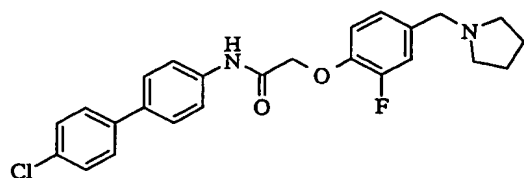
2-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 67 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.69 (4H, m), 2.46 (4H, m), 3.60 (2H, s), 3.76 (2H, s), 6.98 (1H, dd, J = 8.7, 2.4 Hz), 7.10 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.76 (6H, m), 10.21 (1H, s).

融点 : 136-138℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 70

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[2-フルオロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



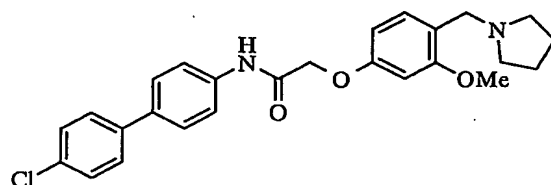
3-フルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 67 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.68 (4H, m), 2.40 (4H, m), 3.50 (2H, s), 4.80 (2H, s), 7.05 (2H, m), 7.16 (1H, d, J = 11.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.74. (6H, m), 10.28 (1H, s).

融点 : 158-160℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 71

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[3-メトキシ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



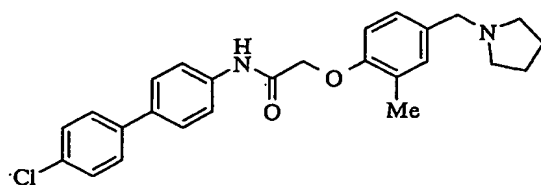
4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒドを用いて、参考例 67 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.66 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.49 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.71 (2H, s), 6.53 (1H, dd, J = 8.1, 2.4 Hz), 6.66 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.50 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.70 (4H, m), 7.77 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.19 (1H, s).

融点 : 133-135℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 72

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[2-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェノキシ]アセトアミド



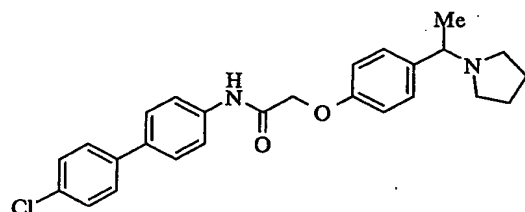
4-ヒドロキシ-3-メチルベンズアルデヒドを用いて、参考例 67 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.24 (3H, s), 2.38 (4H, m), 3.46 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.81 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.10 (1H, s), 7.49 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.64-7.70 (4H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.7 Hz), 10.17 (1H, s).

融点 : 142-144℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 73

10 N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェノキシ]アセトアミド



15 1-(4-ヒドロキシフェニル)エタノン (1.81g, 13.3mmol)、2-ブromo-N-(4-ブromoフェニル)アセトアミド (3.00g, 10.2mmol) と炭酸カリウム (4.25g, 30.7mmol) に DMF (20ml) を加え、室温で 16 時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去した後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル (1:5) で粉末にすることによりフェノキシ酢酸アミド誘導体 (3.44g) を得た。この化合物を用いて、参考例 20、参考例 21、実施例 10、実施例 6 と同様の操作を順次行うことにより、表題化合物を得た。

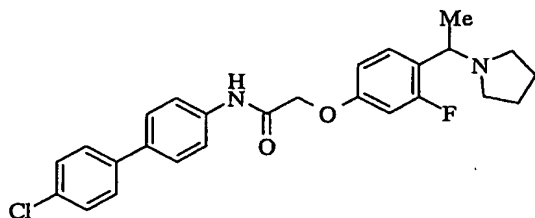
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (4H, m), 2.27 (2H, m), 2.43 (2H, m), 3.13 (1H, m), 4.69 (2H, s), 6.93 (2H, d, J = 8.7 Hz),

7.23 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.63-7.69 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.18 (1H, s).

融点: 156-158°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 74

- 5 N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-{3-フルオロ-4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェノキシ}アセトアミド



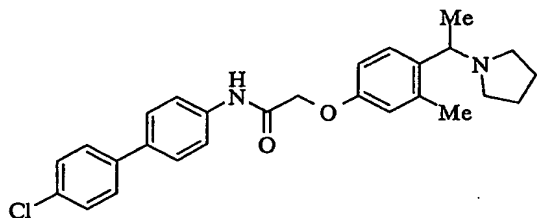
1-(2-フルオロ-4-ヒドロキシフェニル)エタノンを用いて、参考例 73 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.65 (4H, m), 2.32 (2H, m), 2.43 (2H, m), 3.52 (1H, m), 4.73 (2H, s), 6.79-6.86 (2H, m), 7.38 (1H, m), 7.48 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.63-7.69 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 10.20 (1H, s).

融点: 154-156°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 15 参考例 75

N-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-2-{3-メチル-4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェノキシ}アセトアミド



1-(4-ヒドロキシ-2-メチルフェニル)エタノンを用いて、参考例 73 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

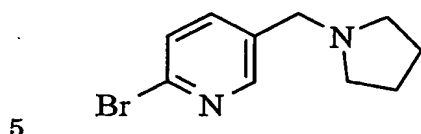
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.21 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.66 (4H, m), 2.29 (5H, m), 2.42 (2H, m), 3.32 (1H, m), 4.66 (2H, s), 6.77-6.80 (2H, m), 7.32 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.63-7.69 (4H, m), 7.75

(2H, d, $J = 8.7$ Hz), 10.15 (1H, s).

融点: 130-132°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

参考例 76

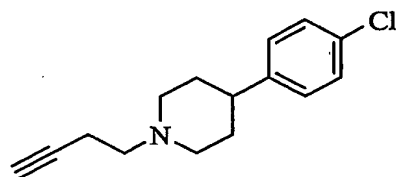
2-ブロモ-5-(1-ピロリジニルメチル)ピリジン



2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ピリジン(9.06g, 36.1mmol)、ピロリジン(3.62ml, 43.3mmol)と炭酸カリウム(9.98g, 72.2mmol)のアセトニトリル(45ml)溶液を室温で6時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒; 酢酸エチル)により精製することにより、表題化合物(7.31g)を得た。¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, m), 2.49 (4H, m), 3.58 (2H, s), 7.42 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.56 (1H, dd, $J = 8.0, 2.2$ Hz), 8.29 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

15 参考例 77

1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン



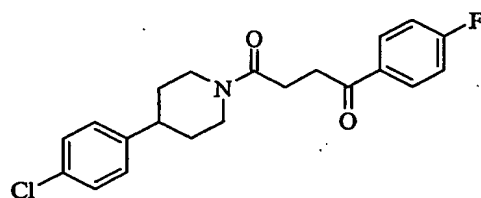
3-ブチン-1-オール(700mg, 10.0mmol)とトリエチルアミン(2.05ml, 15mmol)のテトラヒドロフラン溶液(50ml)に0°Cでメタンスルホンクロリド(1.72g, 15mmol)を0°Cで加え、室温で1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査に4-(4-クロロフェニル)ピペリジン塩酸塩(2.30g, 10.0mmol)、炭酸カリウム(1.38g, 10.0mmol)とアセトニトリル(50ml)を加え、60°Cで16時間攪拌した。反応液に2規定塩酸を加え、酢酸エチルで洗浄後、水層に25 8規定水酸化ナトリウム水溶液を加え塩基性にし、酢酸エチルで抽出した。抽

出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去することにより、表題化合物 (1.31g) を固体として得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.66-1.84 (4H, m), 1.97-2.19 (3H, m), 2.37-2.69 (5H, m), 3.01-3.06 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz).

参考例 78

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-ブタノン

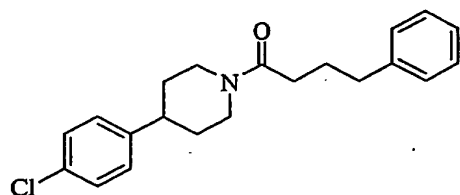


4-(4-クロロフェニル)ピペリジンと 4-(4-フルオロフェニル)-4-オキソブタン酸を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.37-1.42 (1H, m), 1.57-1.65 (1H, m), 1.73-1.84 (2H, m), 2.64 (1H, m), 2.72-2.84 (3H, m), 3.09-3.29 (3H, m), 4.05-4.09 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, m), 7.26-7.38 (6H, m), 8.06 (2H, m).

参考例 79

4-(4-クロロフェニル)-1-(4-フェニルブタノイル)ピペリジン

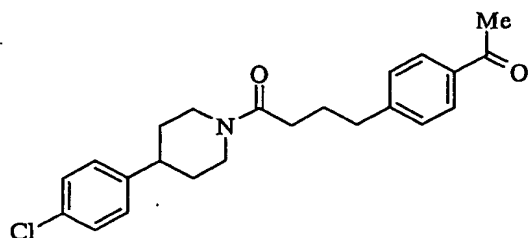


4-(4-クロロフェニル)ピペリジンとフェニルブタン酸を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49-1.59 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.36 (2H, m), 2.55-2.74 (4H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.85-3.89 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.18-7.28 (7H, m).

参考例 80

1-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブチル}フェニル)エタノン

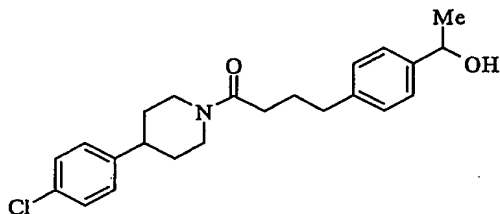


参考例 79 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-(4-フェニルブタノイル)ピペ
 5 リジンを用いて、参考例 19 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得
 た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.34-1.54 (2H, m), 1.73-1.88 (4H, m), 2.36 (2H,
 t, $J = 7.5$ Hz), 2.55 (4H, m), 2.66-2.80 (3H, m), 3.02-3.10 (1H, m),
 3.89-3.93 (1H, m), 4.52-4.56 (1H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.32-7.37
 10 (4H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

参考例 81

1-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソブチル}フェニ
 ル)エタノール



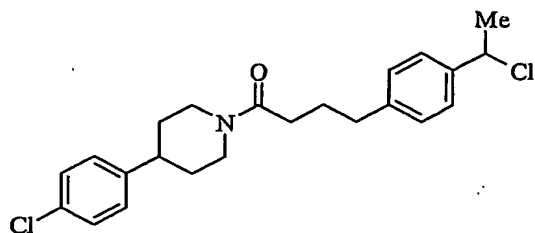
15 参考例 80 で得られた 1-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-
 オキソブチル}フェニル)エタノールを用いて、参考例 20 と同様の操作を行うこ
 とにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.49 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.59 (2H, m), 1.83-1.88
 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.37 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.56-2.74 (4H, m),
 20 3.03-3.12 (1H, m), 3.87-3.91 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 4.87 (1H, m),
 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (4H, m).

参考例 82

1-{4-[4-(1-クロロエチル)フェニル]ブタノイル}-4-(4-クロロフェニル)ピ

ペリジン

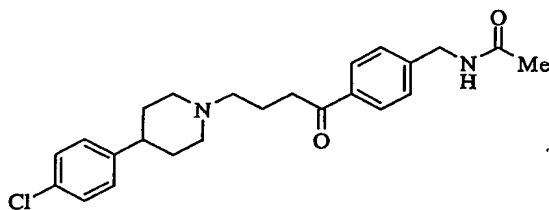


参考例 81 で得られた 1-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-
オキソブチル}フェニル)エタノールを用いて、参考例 21 と同様の操作を行う
5 ことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.50-1.63 (2H, m), 1.83-1.88 (5H, m), 1.99 (2H, m),
2.37 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.56-2.75 (4H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.86-3.91
(1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 5.08 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.10 (2H, d, J
= 8.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.33 (2H,
10 d, J = 8.1 Hz).

参考例 83

N-(4-{4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]ブタノイル}ベンジル)ア
セトアミド

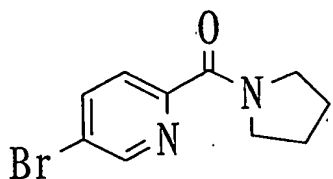


15 N-[4-(4-クロロブタノイル)ベンジル]アセトアミドと 4-(4-クロロフェニル)
ピペリジンを用いて、実施例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物
を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.56-1.70 (2H, m), 1.75-1.78 (2H, m), 1.92-2.07 (7H,
m), 2.43 (3H, m), 2.99 (4H, m), 4.49 (2H, d, J = 6.3 Hz), 5.77 (1H, m),
20 7.10 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.36 (2H, d, J =
8.1 Hz), 7.94 (2H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 84

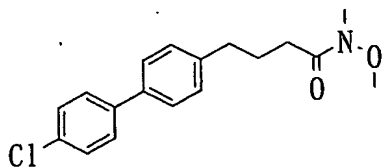
5-プロモ-2-(1-ピロリジニルカルボニル)ピリジン



- 2,5-ジブロモピリジン (5.00g, 21.1mmol)、(トリフェニルホスフィン) パラジウム(II) ジクロリド (0.44g, 0.63mmol)、ピロリジン (1.73g, 24.27mmol) およびトリエチルアミン (4.33ml, 31.65mmol) のトルエン (50ml) 溶液を一酸化炭素 (5 気圧) 雰囲気下ステンレスボトル中、70℃で6時間攪拌した。反応溶液を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム溶液 (200ml) にあけ、酢酸エチル (200ml x2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマト-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1~1:1) で精製し、淡黄色固体を得た。

参考例 85

4-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

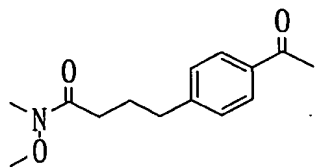


- 4-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)酪酸と N,0-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて実施例 2 と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.98-2.03 (2H, m), 2.47 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.72 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.18 (3H, s), 3.64 (3H, s), 7.27 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.45-7.51 (4H, m).

20 参考例 86

4-(4-アセチルフェニル)-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

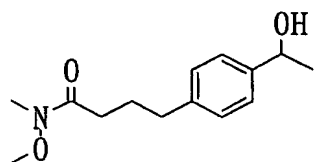


4-(4-アセチルフェニル)酪酸と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩を用いて実施例 2 と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.99 (2H, m), 2.45 (2H, t, J = 7.5 Hz), 2.59 (3H, s), 2.74 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.18 (3H, s), 3.64 (3H, s) 7.30 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.89 (2H, d, J = 8.2 Hz).

参考例 87

4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド

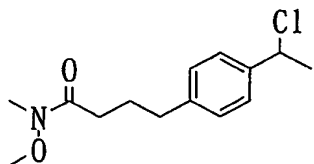


参考例 86 で得られた 4-(4-アセチルフェニル)-N-メトキシ-N-メチルブタンアミドを用いて参考例 20 と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.49 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.80 (1H, d, J = 3.6 Hz), 1.96 (2H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.2 Hz), 2.67 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.17 (3H, s), 3.63 (3H, s), 4.86-4.90 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.29 (2H, d, J = 7.8 Hz).

参考例 88

4-[4-(1-クロロエチル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド



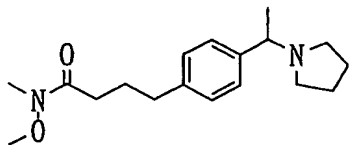
参考例 87 で得られた 4-[4-(1-ヒドロキシエチル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルブタンアミドを用いて参考例 21 と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.84 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.97 (2H, m), 2.44 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.17 (3H, s), 3.63 (3H, s), 5.09 (1H, q, J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz).

参考例 89

N-メトキシ-N-メチル-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}ブタンア

ミド

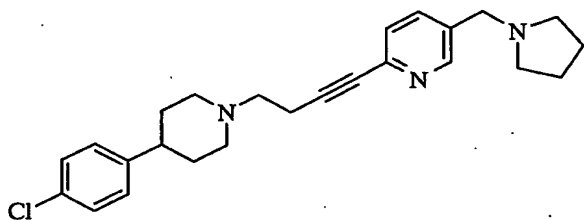


参考例 88 で得られた 4-[4-(1-クロロエチル)フェニル]-N-メトキシ-N-メチルブタンアミドとピロリジンを用いて、実施例 10 と同様の操作を行うことにより表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.38 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.73-1.77 (4H, m), 1.96 (2H, m), 2.33-2.38 (2H, m), 2.43 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 2.51-2.55 (2H, m), 2.66 (2H, t, $J = 7.2$ Hz), 3.15 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.17 (3H, s), 3.62 (3H, s), 7.13 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

参考例 90

4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[5-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピリジル]-3-ブチニル}ピペリジン



参考例 76 で得られた 2-ブromo-5-(1-ピロリジニルメチル)ピリジン (243mg, 1.01mmol)、参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジン (500mg, 2.02mmol) とテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (58.3mg, 50.5 μmol) のピロリジン (5ml) を 80℃ で 2 時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製して、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 (278mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (8H, m), 2.11-2.24 (2H, m), 2.50 (5H, m), 2.64-2.76 (4H, m), 3.05-3.11 (2H, m), 3.60 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.26

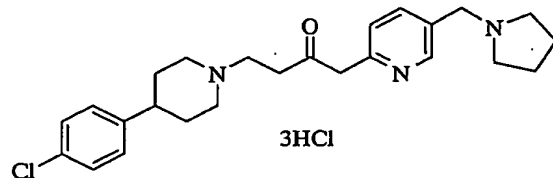
(2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.33 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J = 8.2, 2.2$ Hz), 8.47 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).

融点: 86-88°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 408 $[M+H]^+$

5 参考例 91

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[5-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピリジル]-2-ブタノン 三塩酸塩



参考例 90 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[5-(1-ピロリジニルメチル)-2-ピリジル]-3-ブチニル}ピペリジン (200mg, 0.490mmol) のメタノール (1ml) 溶液に HgO (35.3mg, 0.163mmol) の 40% 硫酸水溶液 (5ml) を加え、60°C で 6 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製した。得られた油状物に 4 規定塩化水素-酢酸エチルを加え、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (84.4mg) を得た。

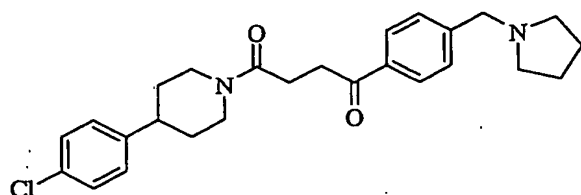
$^1\text{H-NMR}$ (free base, CDCl_3) δ : 1.78 (8H, m), 1.98-2.10 (2H, m), 2.50 (5H, m), 2.66-2.79 (4H, m), 2.94-2.99 (2H, m), 3.61 (2H, s), 3.93 (2H, s), 7.10-7.26 (5H, m), 7.26 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.68 (1H, m), 8.48 (1H, m).

FABMS(pos) 426 $[M+H]^+$

参考例 92

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノン

120



メチル 4-[4-(プロモメチル)フェニル]-4-オキソブタノエートを用いて、参考例 32、参考例 28、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

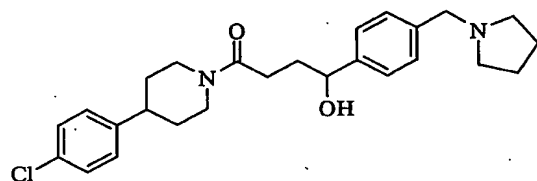
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.37-1.79 (8H, m), 2.43 (4H, m), 2.61-2.80 (4H, m), 3.07-3.23 (3H, m), 3.64 (2H, s), 4.08 (1H, m), 4.50 (1H, m), 7.32 (4H, m), 7.46 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.94 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 105-106°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 参考例 93

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノール



- 15 参考例 92 で得られた 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-4-オキソ-1-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノンを用いて、参考例 20 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.43 (2H, m), 1.67-1.86 (8H, m), 2.40 (6H, m), 2.55-2.82 (2H, m), 3.05 (1H, m), 3.54 (2H, s), 3.87 (1H, m), 4.57 (2H, m), 5.19 (1H, m), 7.25-7.37 (8H, m).

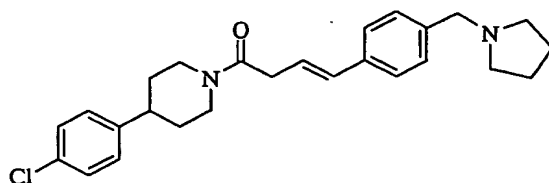
- 20 融点 : 110-112°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 441 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 94

4-(4-クロロフェニル)-1-[(E)-4-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブテノイル]ピペリジン

121



メチル 4-[4-(プロモメチル)フェニル]-4-オキソブタノエートを用いて、参考例 32 と同様の操作を行った。得られた油状物 (1.27g, 4.61mmol) のメタノール (11ml) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (174mg, 4.61mmol) を加え 2 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去してアルコール体 (1.17g) を得た。得られたアルコール体に濃塩酸 (20 ml) を加え、100℃で 16 時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣にトルエンを加え濃縮した。得られたカルボン酸を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

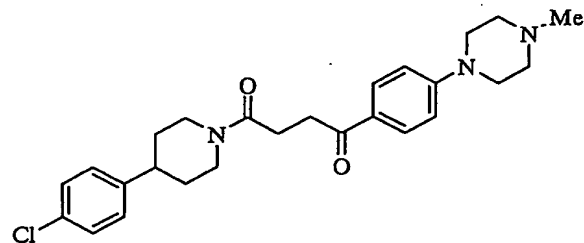
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.59 (2H, m), 1.78 (4H, m), 1.88 (2H, m), 2.49 (4H, m), 2.61-2.76 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.34 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.59 (2H, s), 4.02 (1H, m), 4.80 (1H, m), 6.33 (1H, dt, $J = 6.6, 16.2$ Hz), 6.48 (1H, d, $J = 16.2$ Hz), 7.10 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.28 (6H, m).

融点 : 105-106℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS (pos) 423 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 95

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[4-(4-メチル-1-ピペラジニル)フェニル]-4-オキソ-1-ブタノン



参考例 78 で得られた 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-(4-フルオロフェニル)-4-オキソ-1-ブタノン (1.00g, 2.67mmol) と N-メチルピペラジン (0.89ml, 8.02mmol) のジメチルスルホキシド溶液 (6ml) を 100℃で 16

時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残査をアルミナカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル）により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物
5 (1.06g) を得た。

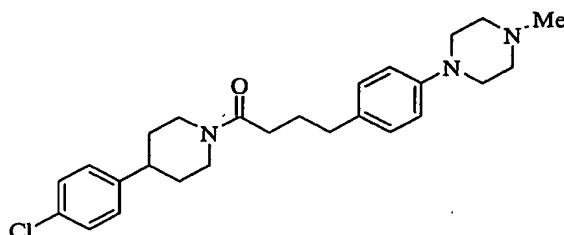
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.42–1.78 (4H, m), 2.23 (3H, s), 2.44–2.51 (7H, m), 2.65–2.80 (3H, m), 3.13 (5H, m), 4.07 (1H, m), 4.47 (1H, m), 6.98 (2H, d, $J = 9.2$ Hz), 7.31 (4H, m), 7.85 (2H, d, $J = 9.2$ Hz).

融点：152–153°C（酢酸エチル–イソプロピルエーテル）

10 FABMS (pos) 454 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 96

1–(4–{4–[4–(4–クロロフェニル)–1–ピペリジニル]–4–オキソブチル}フェニル)–4–メチルピペラジン



15 参考例 95 で得られた 4–[4–(4–クロロフェニル)–1–ピペリジニル]–1–[4–(4–メチル–1–ピペラジニル)フェニル]–4–オキソ–1–ブタノン (500mg, 1.10mmol) とトリエチルシラン (0.53ml) のトリフルオロ酢酸溶液 (2ml) を室温で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、8 規定水酸化ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。
20 得られた残査を NH–シリカカラムクロマトグラフィー（展開溶媒；酢酸エチル：ヘキサン＝1：2）により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (129mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.43 (2H, m), 1.75 (4H, m), 2.21 (3H, s), 2.31 (2H, m), 2.41–2.54 (7H, m), 2.76 (1H, m), 3.06 (5H, m), 3.90 (1H, m), 4.54 (1H, m), 6.83 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.03 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.30 (4H, m).
25

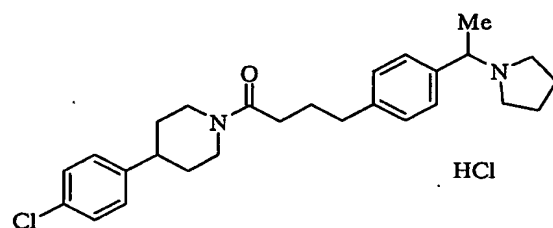
融点：119-120℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

FABMS(pos) 440 [M+H]⁺

参考例 97

4-(4-クロロフェニル)-1-(4-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル]ブタ

5 ノイル)ピペリジン 塩酸塩



参考例 82 で得られた 1-[4-[4-(1-クロロエチル)フェニル]ブタノイ

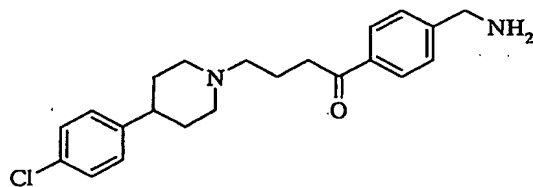
ル]-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを用いて、実施例 10 と同様の操作を行
うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃, free base) δ : 1.38 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.49-1.63 (2H, m), 1.74 (4H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 1.98 (2H, m), 2.35 (4H, m), 2.50-2.74 (6H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.14 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.84-3.89 (1H, m), 4.77-4.81 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.22-7.28 (4H, m).

15 FABMS(pos) 439 [M+H]⁺

参考例 98

1-[4-(アミノメチル)フェニル]-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニ
ル]-1-ブタノン



20 参考例 83 で得られた N-(4-[4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]ブタ
ノイル]ベンジル)アセトアミド (150mg, 0.363mmol) の濃塩酸 (2ml) 溶液を
100℃で 16 時間攪拌した。反応液を炭酸カリウムで塩基性とした後、酢酸エ
チルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥

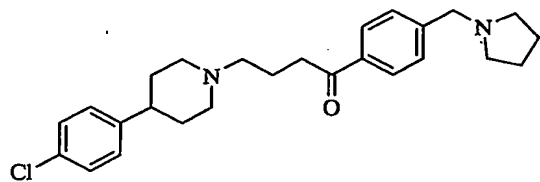
した。溶媒を減圧下留去した後、ヘキサンで粉末にすることにより表題化合物 (104mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.55-1.79 (6H, m), 1.95-2.08 (4H, m), 2.45 (3H, m), 3.00 (4H, m), 3.94 (2H, s), 7.11 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.95 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点 : 94-96°C (酢酸エチル-ヘキサン)

参考例 99

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノン



10

参考例 98 で得られた 1-[4-(アミノメチル)フェニル]-4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-ブタノン (50.0mg, 0.135mmol)、1,4-ジブプロモブタン (16.1 μl , 0.135mmol) と炭酸ナトリウム (42.9mg, 0.404mmol) のジメチルホルムアミド (1ml) 溶液を 80°C で 16 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 3) により精製することにより、表題化合物 (13.7mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.60-1.81 (8H, m), 1.95-2.06 (4H, m), 2.41-2.50 (7H, m), 2.97-3.03 (4H, m), 3.66 (2H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

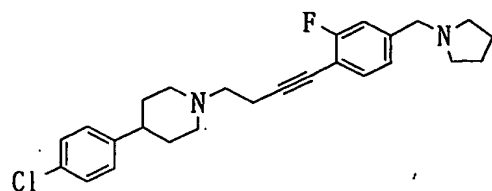
融点 : 63-65°C (酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS(pos) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 100

4-(4-クロロフェニル)-1-[4-[2-フルオロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル]ピペリジン

25

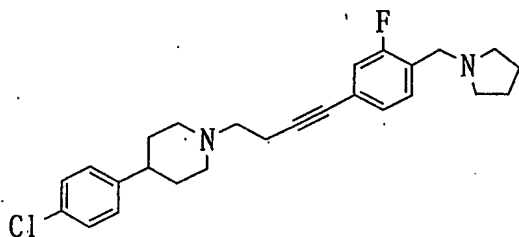


1-ブロモ-4-ブロモメチル-2-フルオロベンゼン、ピロリジン、および参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル) ピペリジンを用いて、実施例 10、参考例 90 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.77-1.86 (8H, m), 2.09-2.25 (2H, m), 2.41-2.75 (9H, m), 3.04-3.06 (2H, m), 3.56 (2H, s), 7.01-7.32 (7H, m).

参考例 101

4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[3-フルオロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジン



10 1-ブロモ-4-ブロモメチル-3-フルオロベンゼン、ピロリジン、および参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを用いて、実施例 10、参考例 90 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

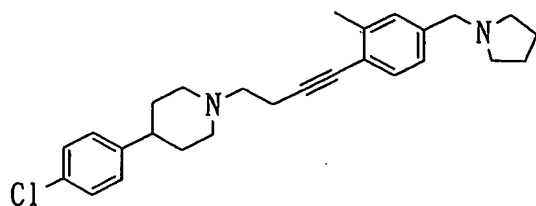
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.69-1.84 (8H, m), 2.12-2.25 (2H, dt like), 2.43-2.75 (9H, m), 3.05-3.11 (2H, d, like), 3.65 (2H, s), 7.03-7.17 (4H, m), 7.24-7.34 (3H, m).

FABMS (pos) 425 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 102

4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[2-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジン

20

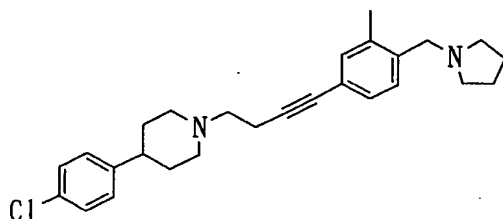


1-(4-プロモ-3-メチルベンジル)ピロリジンと参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを用いて、参考例 90 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.73-1.92 (8H, m), 2.14-2.23 (2H, m), 2.34 and 2.40 (3H, s), 2.44-2.52 (5H, m), 2.60-2.75 (4H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.55 and 3.57 (2H, s), 7.12-7.28 (7H, m).

参考例 103

- 10 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[3-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジン

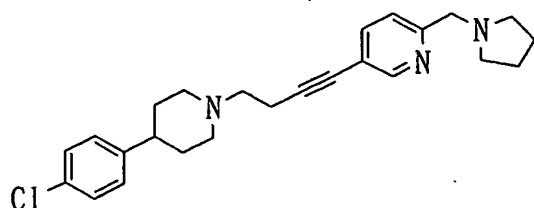


1-(4-プロモ-2-メチルベンジル)ピロリジンと参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)ピペリジンを用いて、参考例 90 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.75-1.81 (8H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.31 and 2.35 (3H, s), 2.44-2.54 (5H, m), 2.59-2.64 (2H, m), 2.69-2.75 (2H, m), 3.06-3.10 (2H, m), 3.55 and 3.58 (2H, s), 7.12-7.29 (7H, m).

参考例 104

- 20 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピリジル]-3-ブチニル}ピペリジン

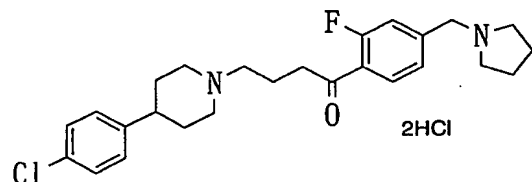


参考例 84 で得られた 5-ブromo-2-(1-ピロリジニルカルボニル) ピリジン
(500mg, 2.00mmol) のエーテル (20ml) 溶液に水素化アルミニウムリチウム
(150mg, 4.00mmol) を添加し、15 分間攪拌した。反応溶液に酢酸エチル (5ml)、
5 水 (5ml) を順次加え、セライトを用いてろ過した。ろ液を酢酸エチル (20ml)
水 (20ml) で分配し、有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで
乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた 5-ブromo-2-(1-ピロリジニルメチ
ル)ピリジンと参考例 77 で得られた 1-(3-ブチニル)-4-(4-クロロフェニル)
ピペリジンを用いて、参考例 90 と同様の操作を行うことにより、表題化合物
10 を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.71-1.83 (8H, m), 2.13-2.25 (2H, m), 2.44-2.77 (9H, m), 3.05-3.11 (2H, br m), 3.76 (2H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27-7.35 (3H, m), 7.64 (1H, dd, $J = 2.2$ Hz, 8.2 Hz), 8.57 (1H, d, $J = 2.2$ Hz).
FABMS (pos) 408 $[\text{M}+\text{H}]^+$

15 参考例 105

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[2-フルオロ-4-(1-ピロリジ
ニルメチル)フェニル]-1-ブタノン 2 塩酸塩



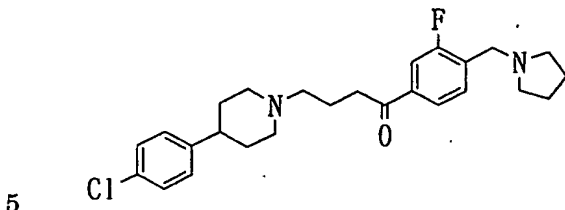
参考例 100 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[2-フルオロ-4-(1-ピロ
20 リジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジンを用いて、参考例 91 と同
様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (free base, CDCl_3) δ : 1.66-2.11 (10H, m), 2.40-2.51 (9H, m), 2.95-3.06 (4H, m), 3.64 (2H, s), 7.08-7.28 (6H, m), 7.83 (1H, t, $J = 8.0$ Hz).

FABMS(pos) 443 [M+H]⁺

参考例 106

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-フルオロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノン



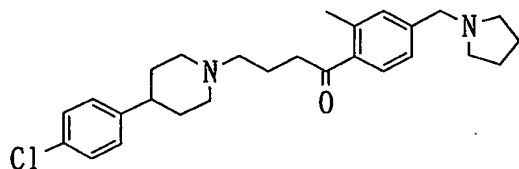
参考例 101 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[3-フルオロ-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジンを用いて、参考例 91 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.54-1.82 (8H, m), 1.94-2.08 (2H, m), 2.39-2.60 (9H, m), 2.93-3.00 (4H, m), 3.73 (2H, s), 7.08-7.26 (5H, m), 7.48-7.76 (2H, m).

FABMS(pos) 443 [M+H]⁺

参考例 107

15 4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[2-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノン



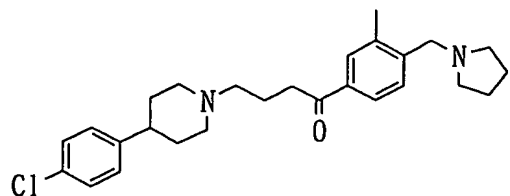
参考例 102 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[2-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジンを用いて、参考例 91 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.70-1.81 (8H, m), 1.90-2.04 (4H, m), 2.34 and 2.38 (3H, s), 2.34-2.50 (9H, m), 2.90-3.05 (2H, m), 3.57 and 3.61 (2H, s), 7.03-7.27 (6H, m), 7.63-7.67 (1H, m).

FABMS(pos) 439 [M+H]⁺

参考例 108

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[3-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-1-ブタノン



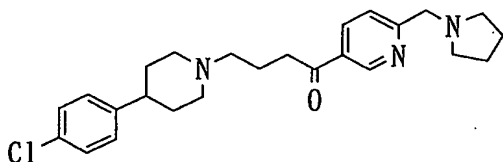
- 5 参考例 103 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[3-メチル-4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]-3-ブチニル}ピペリジンをを用いて、参考例 91 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.64-1.80 (8H, m), 1.93-2.09 (4H, m), 2.36 and 2.41 (3H, s), 2.36-2.55 (9H, m), 2.94-3.04 (2H, m), 3.59 and 3.62 (2H, s), 7.08-7.31 (6H, m), 7.75-7.78 (1H, m).

- 10 FABMS(pos) 439 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 109

4-[4-(4-クロロフェニル)-1-ピペリジニル]-1-[6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピリジニル]-1-ブタノン



- 15 参考例 104 で得られた 4-(4-クロロフェニル)-1-{4-[6-(1-ピロリジニルメチル)-3-ピリジニル]-3-ブチニル}ピペリジンをを用いて、参考例 91 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

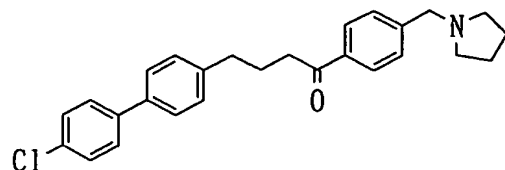
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53-1.81 (8H, m), 1.97-2.08 (2H, m), 2.41-2.70 (9H, m), 2.97-3.03 (4H, m), 3.84 (2H, s), 7.09 (2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.24 (2H, d overlapping with CDCl_3 , 7.54 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.23 (1H, dd, $J = 1.9$ Hz, 8.4 Hz), 9.13 (1H, d, $J = 1.9$ Hz)

FABMS(pos) 426 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 110

4-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-1-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェ

ニル]-1-ブタノン



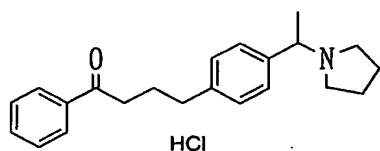
- 1-(4-ブロモベンジル)ピロリジン (240mg, 1.00mmol) の THF (7ml) 溶液に n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (1.6M, 0.63ml) を窒素雰囲気下-78℃で滴下した。得られる溶液を-78℃で 30 分間攪拌後-40℃に昇温し、参考例 85 で得られた 4-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-N-メトキシ-N-メチルブタンアミド (320mg, 1.00mmol) の THF (3ml) 溶液を滴下した。得られる溶液を-40℃で 30 分間攪拌した後、室温で 16 時間攪拌した。反応溶液を飽和塩化アンモニウム溶液 (40ml) にあけ、酢酸エチル (40ml x2) で抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; ヘキサン: 酢酸エチル=20:1) により精製し、得られた無色固体をイソプロピルエーテル中で破碎して表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.76-1.82 (4H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.47-2.54 (4H, m), 2.76 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.65 (2H, s), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.36-7.53 (8H, m), 7.88 (2H, d, J = 8.6 Hz). 融点: 114-115℃ (イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 418 [M+H]⁺

参考例 111

- 1-フェニル-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}-1-ブタノン 塩酸塩



- フェニルマグネシウムブロミド (2mol/l THF 溶液、1.6ml) のトルエン (7ml) 溶液に氷冷下、参考例 89 で得られた N-メトキシ-N-メチル-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}ブタンアミド (200mg, 0.66mmol) のトルエン (3ml)

溶液を窒素雰囲気下滴下した。室温で1時間攪拌後、反応溶液を水(40ml)に
 5 あけ、酢酸エチル(40ml x2)で抽出した。抽出液を10%炭酸水素ナトリウム溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をNH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒;ヘキサン:酢酸エチル=10:1)により精製し、無色油状物を得た。該油状物を酢酸エチル(10ml)に溶解し、氷冷下で4N-塩酸(酢酸エチル溶液;0.2ml)を滴下して5分間攪拌し、減圧下溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテルおよびヘキサンを用いて粉末化し、ヘキサンで洗浄して表題化合物を得た。

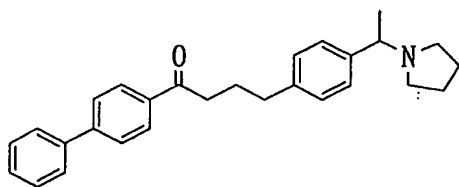
10 $^1\text{H-NMR}$ (free base, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.73-1.77 (4H, m), 2.03-2.12 (2H, m), 2.34-2.37 (2H, m), 2.53-2.59 (2H, m), 2.70 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 2.98 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.15 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.14 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23-7.35 (3H, m), 7.40-7.44 (2H, m), 7.92 (2H, d like).

15 融点: 116-117°C (ヘキサン)

FABMS(pos) 322 $[\text{M}+\text{H}]^+$

参考例 112

1-[1,1'-ビフェニル-4-イル]-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}-1-ブタノン



20

参考例 89 で得られた N-メトキシ-N-メチル-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}ブタンアミドと 4-ビフェニルマグネシウムブロミドを用いて参考例 111 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.71-1.80 (4H, m), 2.10 (2H, m), 2.34-2.39 (2H, m), 2.51-2.56 (2H, m), 2.72 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.01 (2H, t, $J = 7.5$ Hz), 3.16 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 7.15 (2H, d, $J =$

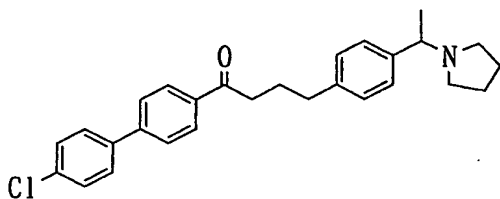
7.8 Hz), 7.24-7.27 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.60-7.68 (4H, m), 7.99 (2H, m).

融点: 70-72°C (ヘキサン)

FABMS(pos) 398 [M+H]⁺

5 参考例 113

1-(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}-1-ブタノン



- 10 参考例 89 で得られた N-メトキシ-N-メチル-4-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}ブタンアミドと 4-プロモ-4'-クロロビフェニルを用いて参考例 110 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

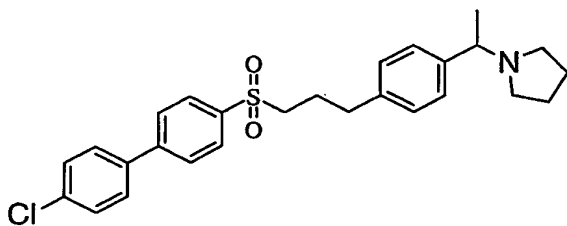
- 15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.73-1.75 (4H, m), 2.09 (2H, m), 2.34-2.41 (2H, m), 2.51-2.61 (2H, m), 2.71 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.00 (2H, t, J = 7.7 Hz), 3.16 (1H, q, J = 6.6 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.99 (2H, d, J = 8.2 Hz).

融点: 81-82°C (ヘキサン)

FABMS(pos) 432 [M+H]⁺

参考例 114

- 20 1-[1-(4-{3-[(4'-クロロ-1,1'-ビフェニル-4-イル)スルホニル]プロピル}フェニル)エチル]ピロリジン



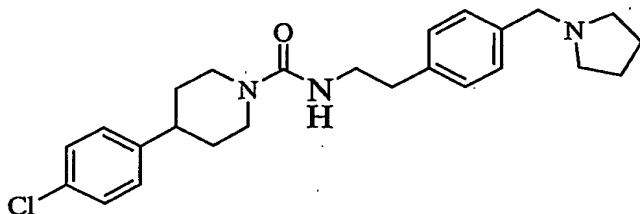
1-プロモ-4-[(3-フェニルプロピル)チオ]ベンゼン (5.00g, 16.3mmol) のク

ロロホルム (80ml) 溶液に mCPBA (10.2g, 40.7mmol) を加え、室温で 2 時間
 攪拌後、溶媒を留去した。残渣を酢酸エチルに溶かし、炭酸カリウム水溶液
 と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去
 し、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エ
 5 チル: ヘキサン=3:1) により精製して、ヘキサンで粉末にすることにより、
 スルホン誘導体 (4.81g) を得た。この化合物を用いて、参考例 19-21、実施
 例 10、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.37 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.76 (4H, m), 2.07 (2H,
 m), 2.32 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.69 (2H, m), 3.13 (3H, m), 7.04 (2H,
 10 d, J = 8.1 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.46 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.55
 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.92 (2H, d, J = 8.7 Hz).

実施例 1

4-(4-クロロフェニル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチ
 15 ル}-1-ピペリジンカルボキサミド



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミン
 (229mg, 1.12mmol) のジメチルアセトアミド (5.6ml) 溶液に 0℃でカルボニ
 ルジイミダゾール(218mg, 1.34mmol)を加え 1 時間攪拌した後、4-(4-クロロ
 20 フェニル)ピペリジン塩酸塩(286mg, 1.23mmol)を加え、室温で 5 時間攪拌し
 た。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗
 浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣
 をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル: ヘキサン=
 3:1) により精製して、ヘキサンで粉末にすることにより、表題化合物 (151mg)
 25 を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57 (2H, m), 1.77 (5H, m), 2.49 (4H, m), 2.63 (1H,

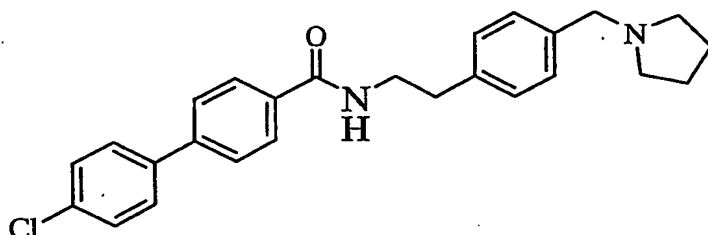
m), 2.83 (4H, m), 3.50 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.48 (1H, m), 7.13 (4H, m), 7.27 (4H, m).

融点: 116-117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 426 [M+H]⁺

5 実施例 2

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミン
 10 (108mg, 0.529mmol)、4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボン酸 (148mg, 0.624mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (71.4mg, 0.624mmol) のジメチルホルムアミド (1.5ml) 溶液に 0°C でエチルジメチルアミノプロピルカルボジイミド塩酸塩 (122mg, 0.624mmol) を加え、室温で 16 時間攪拌した。
 反応液に酢酸エチルを加え、炭酸カリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無
 15 水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣を NH-シリカカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (112mg) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.83 (2H, t, J = 7.5 Hz), 3.47 (2H, m), 3.51 (2H, s), 7.20 (4H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz),
 20 7.76 (4H, m), 7.91 (2H, d, J = 8.7 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.7 Hz).

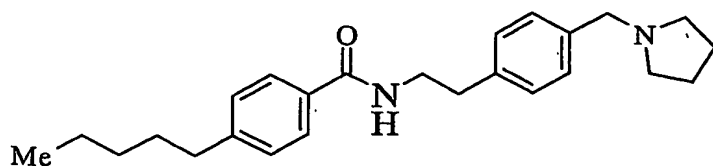
融点: 165-167°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 419 [M+H]⁺

実施例 3

4-ペンチル-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミ
 25 ド

135



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

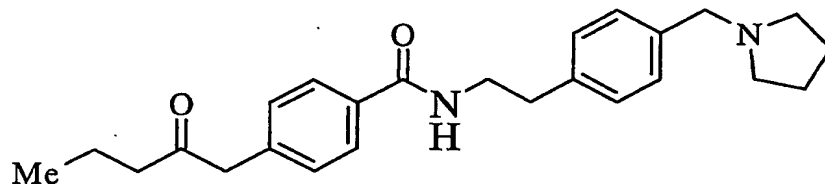
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.86 (3H, t, $J = 6.9$ Hz), 1.27 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.41 (4H, m), 2.60 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 2.81 (2H, t, $J = 7.8$ Hz), 3.44 (2H, m), 3.52 (2H, s), 7.18 (4H, m), 7.25 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.44 (1H, m).

融点 : 91-93°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 379 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 4

4-(2-オキソペンチル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.82 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.48 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.44 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.51 (2H, s), 3.81 (2H, s), 7.19 (4H, m), 7.24 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 8.50 (1H, m).

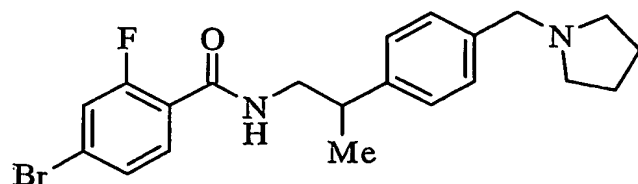
20 融点 : 115-117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 5

4-ブロモ-2-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピル}ベンズアミド

136



参考例 13 で得られた tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピルカルバメートを用いて、参考例 4、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

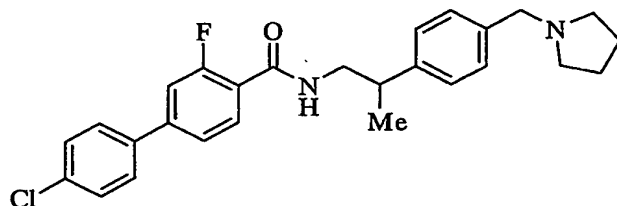
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.33 (3H, d, $J = 7.2$ Hz), 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 3.03 (1H, m), 3.46 (1H, m), 3.59 (2H, s), 3.79 (1H, m), 6.50 (1H, m), 7.16-7.30 (5H, m), 7.37 (1H, m), 7.92 (1H, m).

融点 : 80-82°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 6

4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 5 で得られた 4-ブromo-2-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピル}ベンズアミド (300mg, 0.715mmol)、4-クロロフェニルボロン酸 (224mg, 1.43mmol) と 2 N 炭酸ナトリウム水溶液 (715ml) のテトラヒドロフラン溶液 (7ml) にテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (24.8mg, 21.5mmol) を窒素雰囲気下加えた。これを 90°C で 16 時間攪拌した後、室温にまで冷却した。反応液に酢酸エチルを加え飽和食塩水で洗浄し、
- 20 無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒 ; 酢酸エチル) により精製して、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (142mg) を得た。

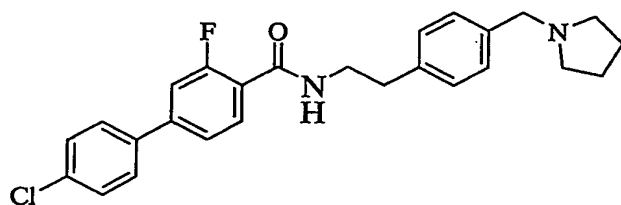
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.24 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.67 (4H, m), 2.41 (4H, m), 3.03 (1H, m), 3.40 (2H, m), 3.53 (2H, s), 7.22 (4H, m), 7.52-7.65 (5H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 8.33 (1H, m).

融点 : 119-121°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 FABMS(pos) 451 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 7

4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル
ル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.68 (4H, m), 2.42 (4H, m), 2.83 (2H, m), 3.48 (2H, m), 3.54 (2H, s), 7.21 (4H, m), 7.53-7.70 (5H, m), 7.79 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.39 (1H, m).

15

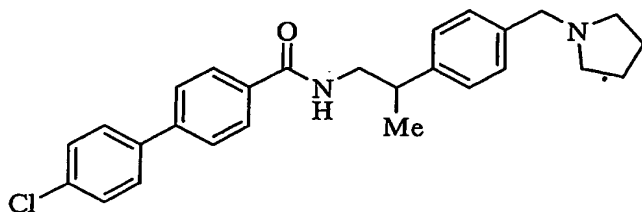
融点 : 128-131°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 437 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 8

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

20



参考例 13 で得られた tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピルカルバメートを用いて、参考例 4、実施例 2 と同様の操作を行うこと

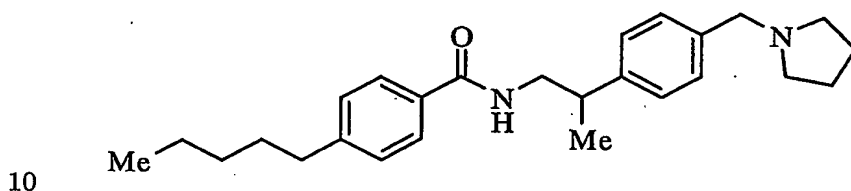
により、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.23 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.68 (4H, m), 2.43 (4H, m), 3.09 (1H, m), 3.33–3.44 (2H, m), 3.56 (2H, s), 7.22 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.75 (4H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.55 (1H, m). 融点 : 156–157°C (酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 433 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 9

4-ペンチル-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピル}ベンズアミド



参考例 13 で得られた tert-ブチル 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]プロピルカルバメートを用いて、参考例 4、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

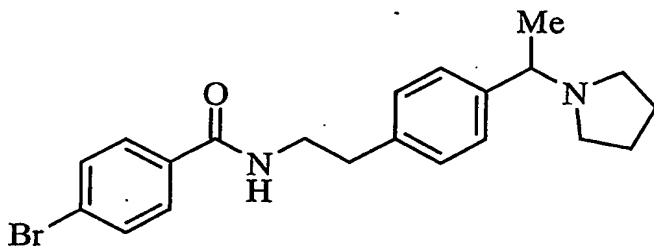
15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.85 (3H, t, $J = 6.8$ Hz), 1.22 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.28 (4H, m), 1.57 (2H, m), 1.67 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.59 (2H, t, $J = 7.4$ Hz), 3.04 (1H, m), 3.37 (2H, m), 3.51 (2H, s), 7.20 (6H, m), 7.68 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.38 (1H, m).

融点 : 91–92°C (酢酸エチル–イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 393 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 10

4-ブロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



参考例 14 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-クロロエチル)フェニル]エチル}ベンズアミド (1.49g, 4.06mmol)、ピロリジン (1.02ml, 12.2mmol) と炭酸カリウム (1.68g, 12.2mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) 溶液を 80℃で 16 時間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え、飽和食塩水で洗浄後、1
5 規定塩酸で抽出した。抽出液をジエチルエーテルで洗浄後、炭酸カリウムを加えて塩基性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣をアルミナカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテル-ヘキサン (1:1) で粉末にすることにより、表題化合物
10 物 (1.00g) を得た。

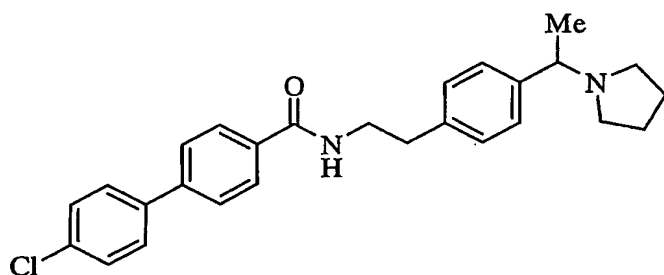
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.26 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64 (4H, m), 2.25 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.14 (1H, m), 3.46 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.66 (1H, t, J = 6.0 Hz).

15 融点 : 124-126℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

FABMS(pos) 401 [M+H]⁺

実施例 11

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



20

実施例 10 で得られた 4-ブromo-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64 (4H, m), 2.27 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.49 (2H, m), 7.20 (4H,
25

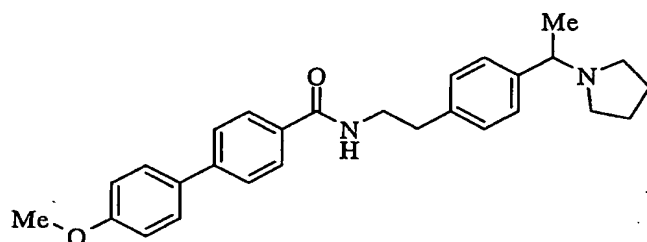
m), 7.53 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (4H, m), 7.91 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.62 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

融点: 152-153°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 433 $[M+H]^+$

5 実施例 12

4'-メトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-
20 ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 10 で得られた 4-プロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

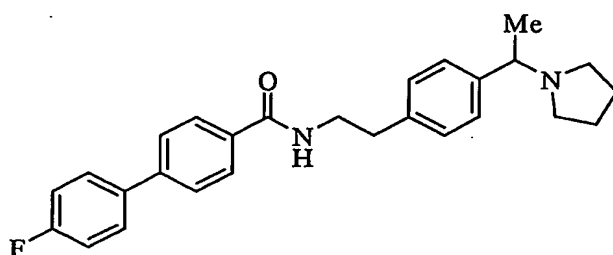
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.64 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.52 (2H, m), 3.81 (3H, s), 7.04 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.24 (4H, m), 7.68 (4H, m), 7.88 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.58 (1H, t, $J = 6.0$ Hz).

融点: 163-165°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 429 $[M+H]^+$

実施例 13

4'-フルオロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-
20 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 10 で得られた 4-プロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

ル)エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

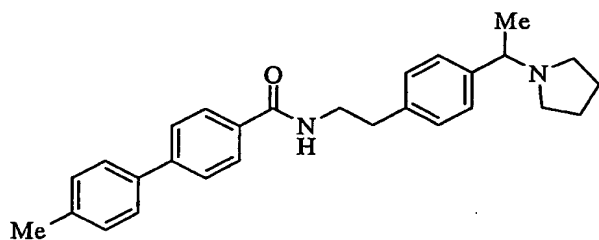
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.27 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.64 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.15-7.36 (6H, m), 7.72-7.81 (4H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, t, J = 5.2 Hz).

融点 : 141-143℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 417 [M+H]⁺

実施例 14

4'-メチル-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 10 で得られた 4-プロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.28 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.65 (4H, m), 2.29 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.43 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.16-7.26 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.90 (2H, d, J = 8.0 Hz), 8.60 (1H, m).

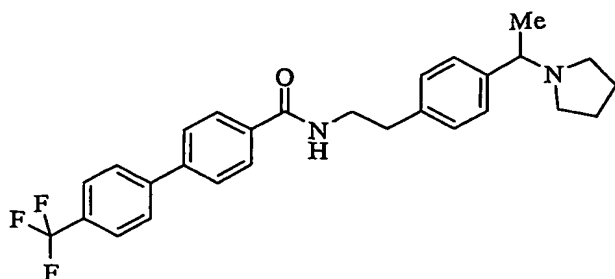
融点 : 160-163℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 413 [M+H]⁺

実施例 15

N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

142



実施例 10 で得られた 4-ブromo-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

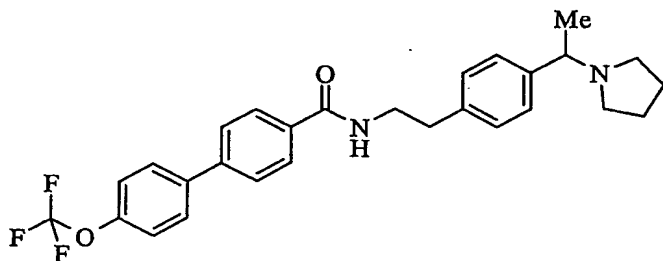
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.27 (3H, d, $J = 6.3$ Hz), 1.64 (4H, m), 2.27 (2H, m), 2.44 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.15 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.84 (4H, m), 7.95 (4H, m), 8.66 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

融点 : 149-151°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

10. FABMS(pos) 467 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 16

N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 実施例 10 で得られた 4-ブromo-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.65 (4H, m), 2.29 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.17 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.48 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.78 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.86 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz),

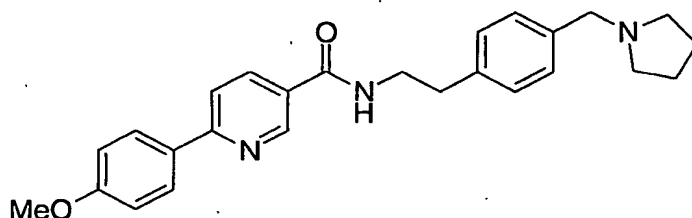
8.65 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

融点: 135-137°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

FABMS(pos) 483 $[M+H]^+$

実施例 17

- 5 6-(4-メトキシフェニル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ニコチンアミド



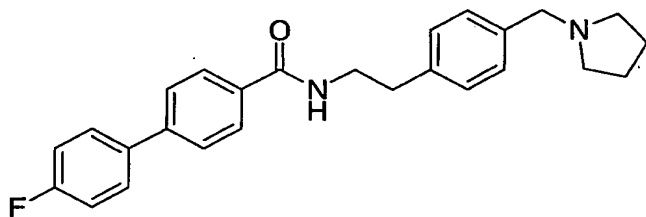
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.87 (3H, s), 6.14 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.01 (2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.99 (2H, m), 8.07 (1H, dd, $J = 8.2, 2.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J = 1.8$ Hz).

- 15 融点: 177-178°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 18

4'-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

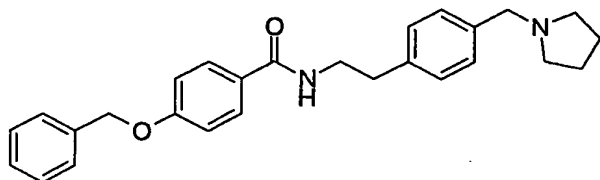
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.73 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 6.13 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.13

(2H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

融点：178-179℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 19

- 5 4-(ベンジルオキシ)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



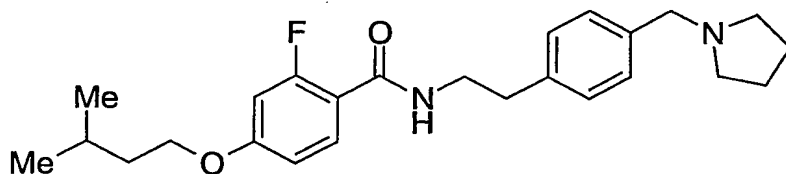
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 5.09 (2H, s), 6.00 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.95 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.37 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

融点：131℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

- 15 実施例 20

2-フルオロ-4-(3-メチルブトキシ)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

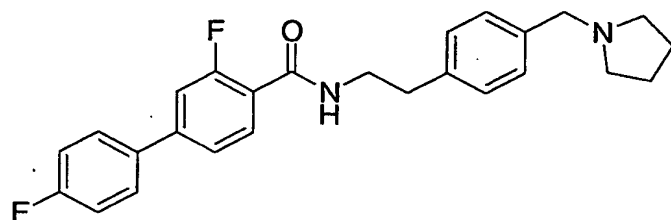
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.68 (2H, m), 1.79 (5H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.71 (2H, m), 4.00 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.55 (1H, dd, $J = 14.2, 2.2$ Hz), 6.66 (1H, m), 6.75 (1H, dd, $J = 8.8, 2.4$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H,

d, $J = 8.1$ Hz), 8.02 (1H, t, $J = 9.2$ Hz).

融点: 86-87°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 21

3,4'-ジフルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-
5 ピフェニル]-4-カルボキサミド



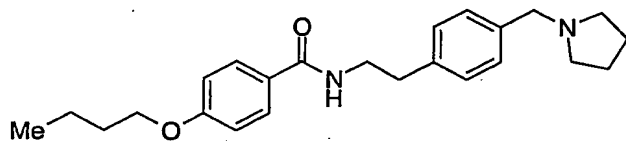
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.75 (2H, m), 6.79 (1H, m), 7.20 (8H, m), 7.43 (1H, dd, $J = 8.1, 1.8$ Hz), 7.55 (2H, m).

融点: 139-140°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 22

15 4-ブトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



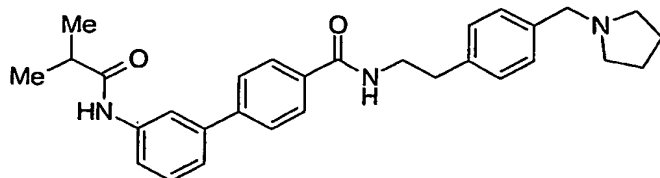
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.98 (3H, t, $J = 7.3$ Hz), 1.49 (2H, m), 1.78 (6H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.99 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.02 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点: 114°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 23

3'-イソブチリルアミノ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



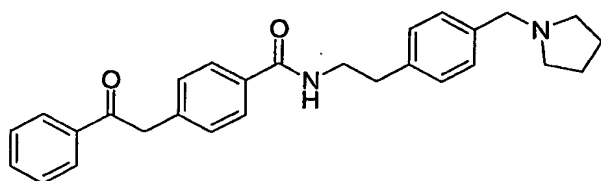
- 5 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.28 (6H, d, J = 6.9 Hz), 1.78 (4H, m), 2.53 (5H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.60 (2H, s), 3.73 (2H, q, J = 6.6 Hz),
10 6.16 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (3H, m), 7.34 (1H, t, J = 1.5 Hz), 7.40 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.49 (1H, m), 7.62 (2H, m), 7.73 (2H, m), 7.89 (1H, s).

融点 : 185-186°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 24

- 15 4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



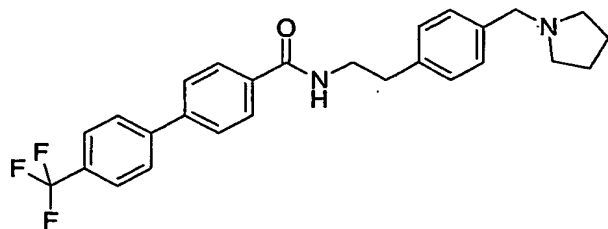
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.60 (2H, s), 3.70 (2H, m), 4.32 (2H, s), 6.08 (1H, t, J = 5.9 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.29 (4H, m), 7.46 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.65 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.00 (2H, m).

融点 : 148°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 25

N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 5 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

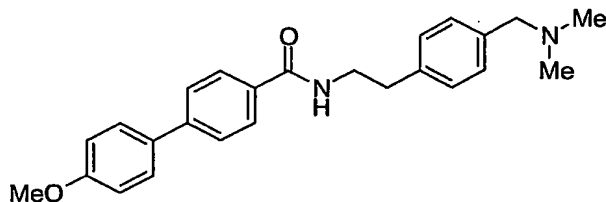
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.13 (1H, t, J = 5.0 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.30 (2H, m), 7.62 (2H, m), 7.70 (4H, m), 7.77 (2H, d, J=8.6 Hz).

10

融点 : 185-186°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 26

- N-(2-{4-[(ジメチルアミノ)メチル]フェニル}エチル)-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド
- 15



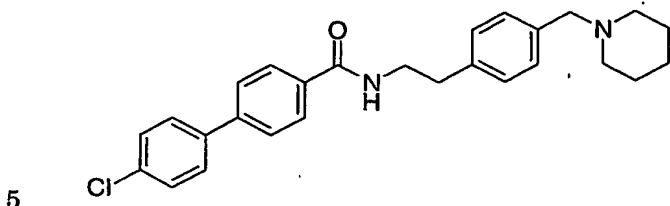
参考例 5 で得られた N-[4-(2-アミノエチル)ベンジル]-N,N-ジメチルアミントリフルオロ酢酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.24 (6H, s), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.40 (2H, s), 3.73 (2H, q, J = 6.8 Hz), 3.85 (3H, s), 6.13 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.98 (2H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.72 (2H, d, J=8.5 Hz).

融点：197℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 27

4'-クロロ-N-(2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



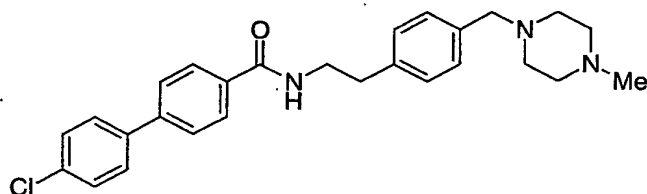
参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.56 (4H, m), 2.37 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.45 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.15 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.19 (2H, m), 7.28 (2H, m), 7.42 (2H, m), 7.53 (2H, m), 7.58 (2H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点：176℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 28

15 4'-クロロ-N-(2-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



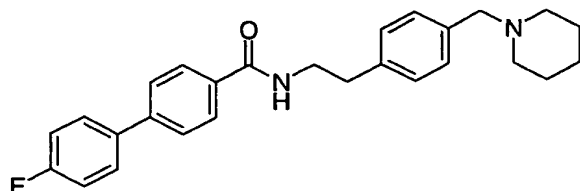
20 参考例 7 で得られた 2-[4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル]エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.50 (2H, s), 3.73 (2H, m), 6.16 (1H, t, $J = 5.9$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, m), 7.50 (6H, m), 7.76 (2H, m).

融点：177℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 29

4'-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



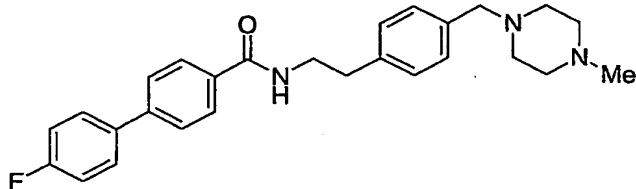
- 5 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.37 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.45 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.15 (1H, t, J = 5.6 Hz),
10 7.15 (4H, m), 7.29 (2H, m), 7.56 (4H, m), 7.75 (2H, m).

融点 : 175°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 30

4'-フルオロ-N-(2-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



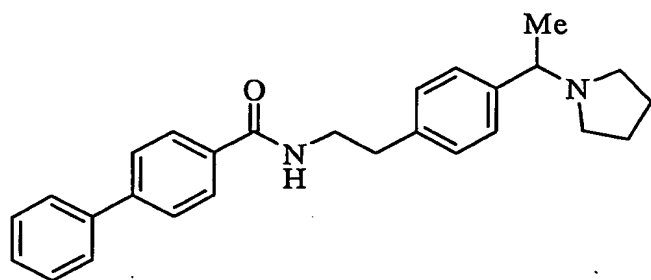
- 15 参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 2.47 (8H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.9 Hz),
20 3.50 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.14 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.14 (2H, m) 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, m), 7.56 (4H, m), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz).

融点 : 170°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 31

N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 10 で得られた 4-プロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

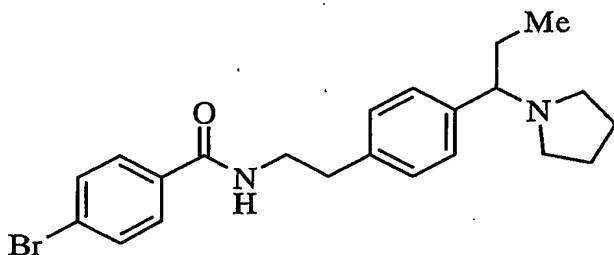
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.65 (4H, m), 2.28 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.16 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.41 (1H, m), 7.50 (2H, m), 7.73 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.64 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

融点 : 136-138°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

FABMS(pos) 399 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 32

15 4-プロモ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル)ベンズアミド



4-プロモ-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミドを用いて、参考例 19-21、実施例 10 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.59 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.63 (5H, m), 1.85 (1H, m), 2.27 (2H, m), 2.49 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.47 (2H,

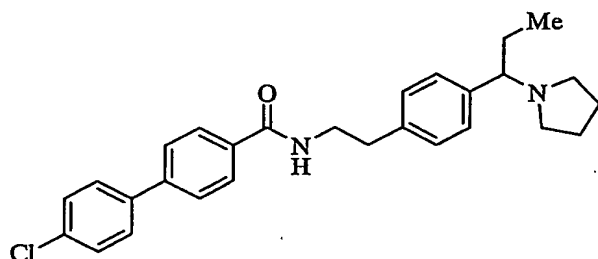
m), 7.17 (4H, m), 7.66 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.65 (1H, m).

融点: 90-92°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

FABMS(pos) 415 $[M+H]^+$

5 実施例 33

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル) [1,1'-
 ピフェニル]-4-カルボキサミド



10 実施例 32 で得られた 4-ブromo-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェ
 ニル}エチル)ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことによ
 り、表題化合物を得た。

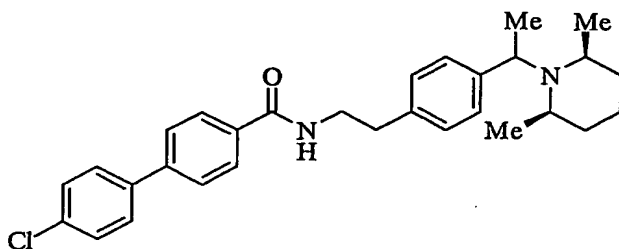
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.60 (3H, t, $J = 7.5$ Hz), 1.63 (5H, m), 1.85 (1H, m), 2.27 (2H, m), 2.43 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.6$ Hz), 7.55 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.77 (4H, m), 7.92 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.62 (1H, m).

融点: 151-153°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 447 $[M+H]^+$

実施例 34

20 4'-クロロ-N-[2-(4-{1-[(2R,6S)-2,6-ジメチル-1-ピペリジニル]エチル}フェ
 ニル)エチル] [1,1'-ピフェニル]-4-カルボキサミド



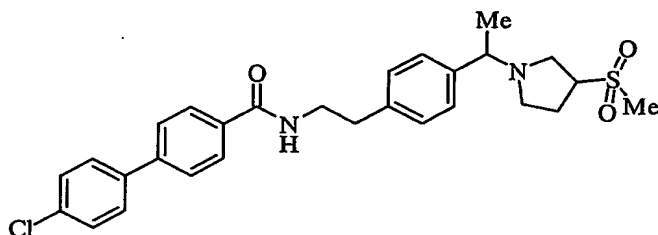
参考例 21 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-クロロエチル)フェニル]エチル}ベンズアミドを用いて、実施例 10、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.69 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (3H, d, J = 6.6 Hz),
 5 1.27 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44-1.61 (6H, m), 2.57 (1H, m), 2.82 (2H, m), 3.02 (1H, m), 3.50 (2H, m), 4.02 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.33 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.55 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.77 (4H, m), 7.92 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.62 (1H, m).

融点 : 137-139℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

10 実施例 35

4'-クロロ-N-[2-(4-{1-[3-(メチルスルホニル)-1-ピロリジニル]エチル}フェニル)エチル][1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 21 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-クロロエチル)フェニル]エチル}ベンズアミドを用いて、実施例 10、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.29 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.07 (2H, m), 2.37 (1H, m), 2.62-2.87 (5H, m), 2.89, 2.90 (3H, sx2), 3.26 (1H, m), 3.51 (2H, m), 3.70 (1H, m), 7.21 (4H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (4H, m),
 20 7.91 (2H, d, J = 8.1 Hz), 8.63 (1H, t, J = 5.4 Hz).

元素分析値 C₂₈H₃₁ClN₂O₃S として

計算値 : C, 65.80; H, 6.11; N, 5.48.

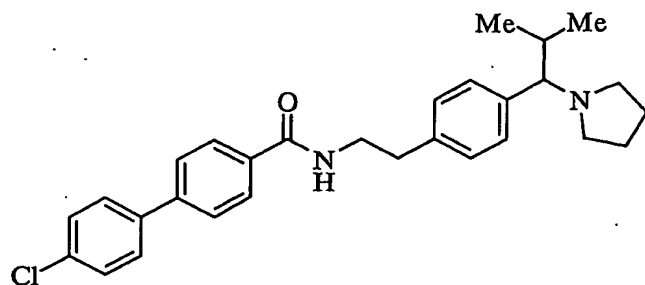
実験値 : C, 65.66; H, 6.13; N, 5.39.

FABMS(pos) 511 [M+H]⁺

25 実施例 36

4'-クロロ-N-(2-{4-[2-メチル-1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル)

ル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



4-ブromo-N-(2-フェニルエチル)ベンズアミドを用いて、参考例 19-21、実施例 10、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

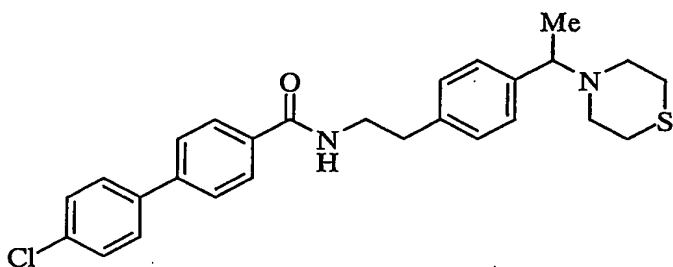
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.71 (6H, m), 1.62 (4H, m), 2.15 (1H, m), 2.30-2.35 (4H, m), 2.84 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.50 (2H, m), 7.15 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.77 (4H, m), 7.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.65 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

融点 : 143-145°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン)

- 10 FABMS(pos) 461 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 37

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(4-チオモルホリニル)エチル]フェニル}エチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 15 参考例 21 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-クロロエチル)フェニル]エチル}ベンズアミドを用いて、実施例 10、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.28 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.56 (4H, m), 2.59 (4H, m), 2.84 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.57 (1H, m), 7.20 (4H, m), 7.54 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.74 (4H, m), 7.91 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.63 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

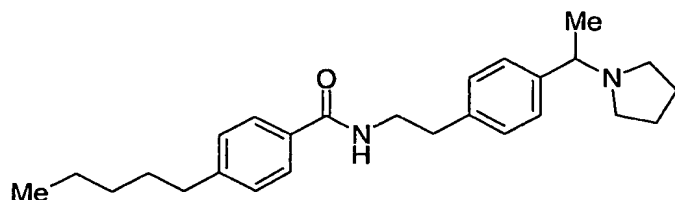
融点：168-169℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル-ヘキサン）

FABMS(pos) 465 [M+H]⁺

実施例 38

4-ペンチル-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズ

5 アミド



参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

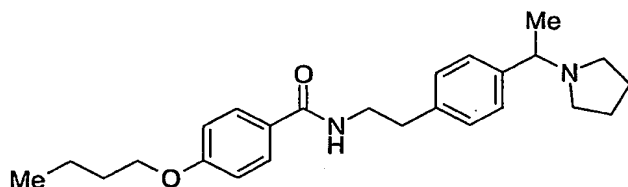
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (3H, t, J = 6.3 Hz), 1.31 (4H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.61 (2H, t, J = 8.1 Hz), 1.76 (4H, m), 2.38 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.63 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.91 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.18 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.09 (1H, m), 7.18 (4H, m), 7.28 (2H, m), 7.59 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点：76-77℃（酢酸エチル-ヘキサン）

15 ESIMS(pos) 393 [M+H]⁺

実施例 39

4-ブトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



20 参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

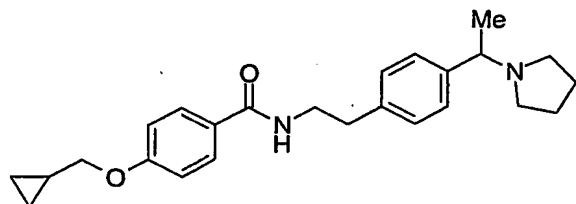
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.98 (3H, t, J = 7.2 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.48 (2H, m), 1.73 (6H, m), 2.36 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.18 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.71 (2H, q, J = 7.2 Hz), 3.99

(2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.04 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

融点：99-100℃（酢酸エチル-ヘキサン）

実施例 40

- 5 4-シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



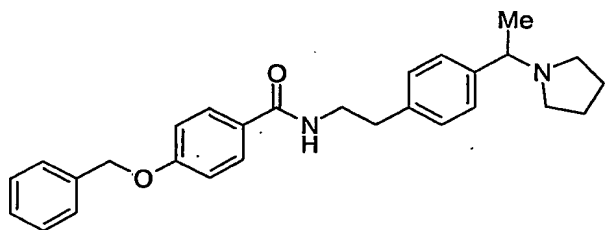
参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.35 (2H, m), 0.64 (2H, m), 1.28 (1H, m), 1.40 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (4H, m), 2.39 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.18 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.83 (2H, d, $J = 7.0$ Hz), 6.04 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

- 15 融点：122-123℃（酢酸エチル-ヘキサン）

実施例 41

- 4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



- 20 参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

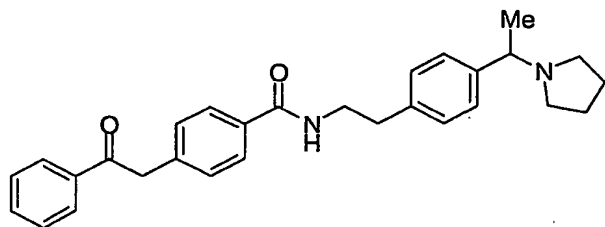
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.16 (1H, q, $J = 6.2$ Hz),

3.69 (2H, q, $J = 6.2$ Hz), 5.10 (2H, s), 6.03 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.26–7.41 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

融点：132–133℃（酢酸エチル–ヘキサン）

5 実施例 42

4-(2-オキソ-2-フェニルエチル)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド

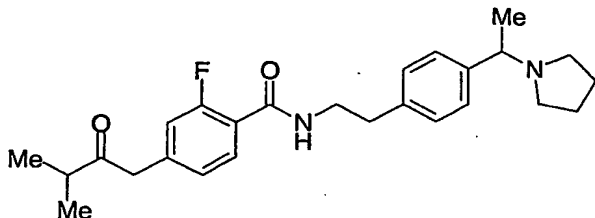


- 10 参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 1.84 (4H, m), 2.60 (2H, m), 2.79 (2H, m), 2.92 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.46 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 7.0$ Hz), 4.32 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.18–7.68 (11H, m), 8.00 (2H, d, $J = 8.8$ Hz).

- 15 融点：123–124℃（酢酸エチル–ヘキサン）

実施例 43

2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソブチル)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



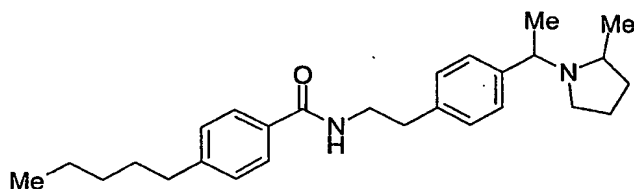
- 20 参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.12 (6H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.39 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.76 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.71 (1H, m), 2.90 (2H, t,

$J = 7.2 \text{ Hz}$), 3.17 (1H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.71 (2H, q, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 3.77 (2H, s), 6.72 (1H, m), 6.93 (1H, d, $J = 12.9 \text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.16 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.26 (2H, d, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 8.02 (1H, t, $J = 8.1 \text{ Hz}$).

- 5 融点: 97-98°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 44

N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4-ペンチルベンズアミド



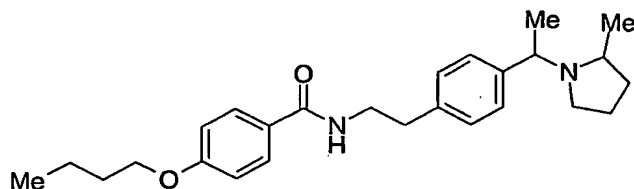
- 10 参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85, 1.10 (3H, dx2, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 0.89 (3H, m), 1.25 (6H, m), 1.37, 1.47 (3H, dx2, $J = 6.6 \text{ Hz}$), 1.39-1.52 (2H, m), 1.62-1.87 (4H, m), 2.38-2.59 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.85 (1H, m), 6.12 (1H, m), 7.13-7.38 (6H, m), 7.62 (2H, m).

FABMS(pos) 407 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 45

- 20 4-ブトキシ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



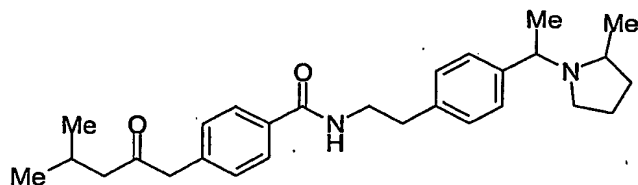
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85, 1.10 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 0.97 (3H, t, $J = 7.4$ Hz), 1.37, 1.47 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.39–1.52 (2H, m), 1.62–1.87 (6H, m), 2.38–2.59 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.85 (1H, m), 3.96 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.14 (1H, m), 6.86 (2H, m), 7.10–7.34 (4H, m), 7.64 (2H, m).

FABMS(pos) 409 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 46

4-(4-メチル-2-オキソペンチル)-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



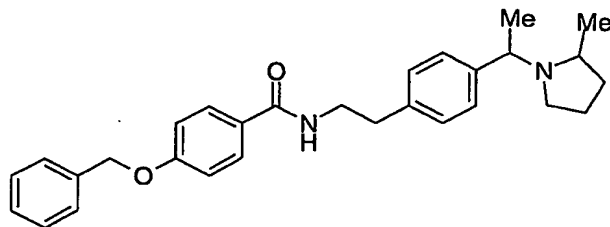
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.84, 1.09 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 0.88 (7H, m), 1.37, 1.45 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.59–2.16 (4H, m), 2.31–2.58 (4H, m), 2.74 (1H, m), 2.88 (2H, m), 3.74 (4H, m), 3.86 (1H, m), 6.29 (1H, m), 7.14–7.43 (6H, m), 7.65 (2H, m).

FABMS(pos) 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 47

4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}

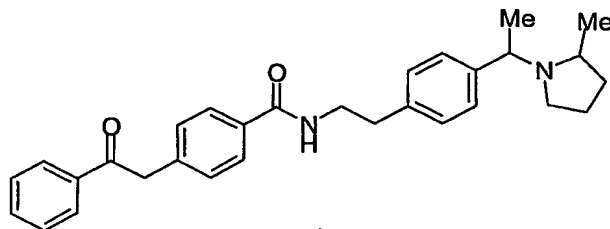
エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.85, 1.09 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.33, 1.45 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.62–1.87 (4H, m), 2.36–2.54 (2H, m), 2.74 (1H, m),
 5 2.89 (2H, m), 3.68 (2H, m), 3.85 (1H, m), 5.08 (2H, s), 6.14 (1H, m), 6.95 (2H, m), 7.18–7.43 (9H, m), 7.67 (2H, m).

FABMS(pos) 443 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 48

N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(2-オ
 10 キソ-2-フェニルエチル)ベンズアミド



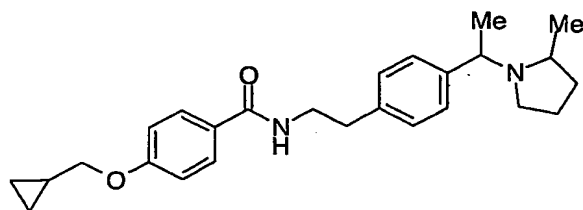
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.83, 1.09 (3H, dx2, $J = 6.3$ Hz), 1.35, 1.44 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.53–1.90 (4H, m), 2.35–2.56 (2H, m), 2.74 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.79 (1H, m), 4.31 (2H, s), 6.31 (1H, m), 7.13–7.68 (11H, m), 8.00 (2H, m).

FABMS(pos) 455 $[\text{M}+\text{H}]^+$

20 実施例 49

4-シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



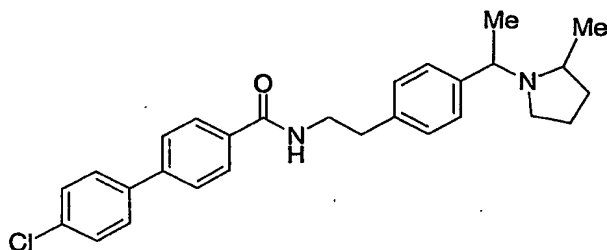
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.34 (2H, m), 0.64 (2H, m), 0.84, 1.08 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.25 (1H, m), 1.35, 1.42 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.53-1.94 (4H, m), 2.33-2.55 (2H, m), 2.73 (1H, m), 2.89 (2H, m), 3.68 (3H, m), 3.82 (2H, d, J = 6.3 Hz), 6.27 (1H, m), 6.85 (2H, m), 7.17 (3H, m), 7.28 (1H, m), 7.65 (2H, m).

FABMS(pos) 407 [M+H]⁺

10 実施例 50

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

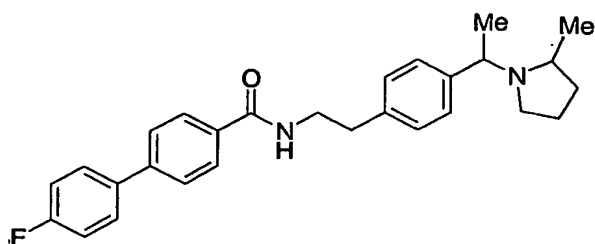
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85, 1.10 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.35, 1.46 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.55-1.92 (4H, m), 2.35-2.56 (2H, m), 2.76 (1H, m), 2.90 (2H, m), 3.73 (2H, m), 3.85 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.37 (1H, m), 7.18 (2H, m), 7.47-7.55 (8H, m), 7.76 (2H, m).

FABMS(pos) 447 [M+H]⁺

実施例 51

4'-フルオロ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

161



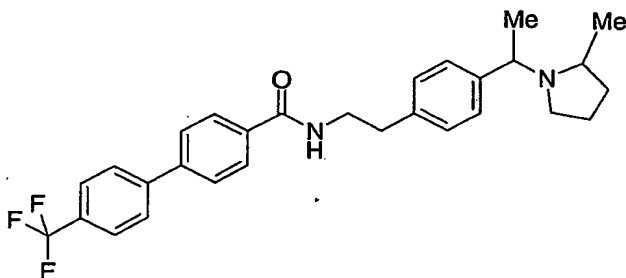
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.87, 1.11 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.39, 1.47 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.58-1.90 (4H, m), 2.45-2.58 (2H, m), 2.83 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.90 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.23 (1H, m), 7.10-7.45 (6H, m), 7.59 (4H, m), 7.76 (2H, m).

FABMS(pos) 431 $[\text{M}+\text{H}]^+$

10 実施例 52

N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



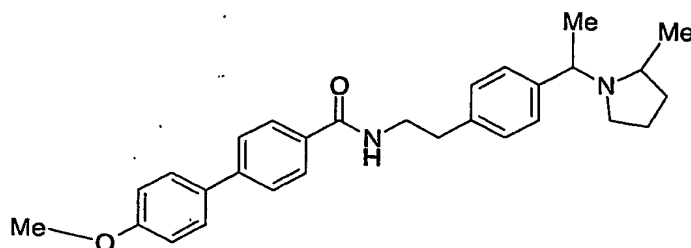
- 15 参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.86, 1.10 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.35, 1.45 (3H, dx2, $J = 6.6$ Hz), 1.54-2.00 (4H, m), 2.36-2.57 (2H, m), 2.73 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.74 (2H, m), 3.90 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 6.44 (1H, m), 7.20-7.79 (10H, m), 7.76 (2H, m).

FABMS(pos) 481 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 53

4'-メトキシ-N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)
 ル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



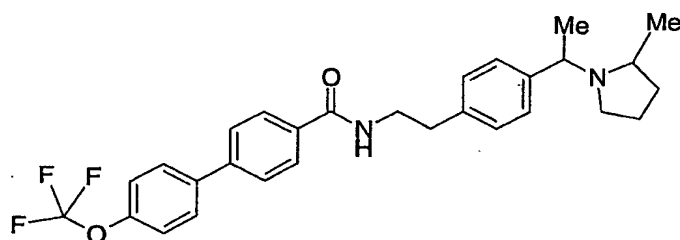
参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}
 5 エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.86, 1.10 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.35, 1.46 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.56-2.04 (4H, m), 2.41-2.53 (2H, m), 2.75 (1H, m), 2.92 (2H, m), 3.75 (3H, m), 3.85 (3H, s), 6.31 (1H, m), 6.76 (2H, m),
 10 6.96 (2H, m), 7.20 (2H, m), 7.40-7.54 (4H, m), 7.73 (2H, m).

FABMS(pos) 443 [M+H]⁺

実施例 54

N-(2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリ
 フルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



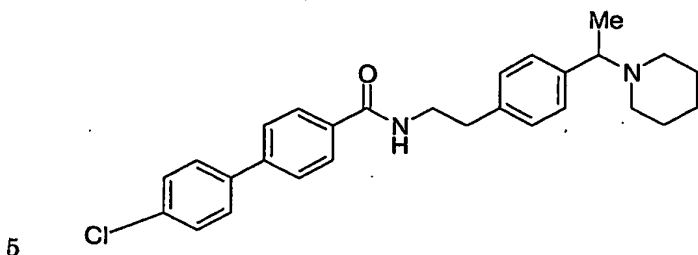
15 参考例 16 で得られた 2-{4-[1-(2-メチル-1-ピロリジニル)エチル]フェニル}
 エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、
 表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.85, 1.10 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.36, 1.44 (3H, dx2, J = 6.6 Hz), 1.59-2.07 (4H, m), 2.37-2.54 (2H, m), 2.77 (1H, m), 2.93 (2H, m), 3.75 (2H, m), 3.84 (1H, q, J = 6.9 Hz), 6.15 (1H, m),
 20 7.15-7.32 (6H, m), 7.59 (4H, m), 7.76 (2H, m).

FABMS(pos) 497 $[M+H]^+$

実施例 55

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

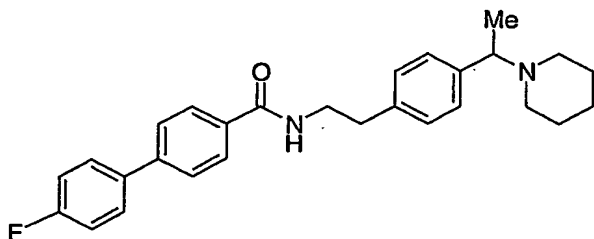
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.36 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.16 (1H, m), 7.17-7.27 (4H, m), 7.41 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.51 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.57 (2H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 7.8$ Hz).

10

融点 : 152-153°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 56

15 4'-フルオロ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

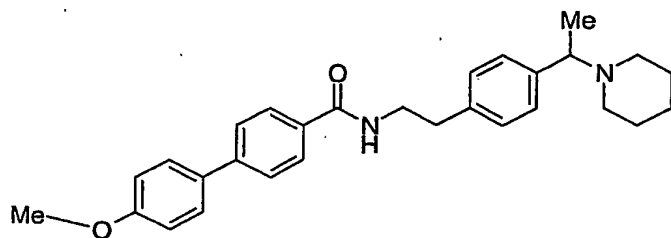
20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.54 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 7.2$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.0$ Hz), 6.15 (1H, m), 7.10-7.27 (6H, m), 7.55 (4H,

m), 7.75 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

融点: 133-134°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 57

4'-メトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-
5 ビフェニル]-4-カルボキサミド



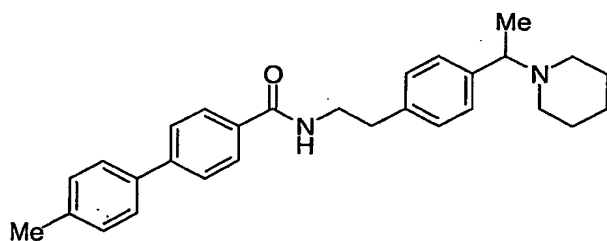
参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルア
ミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.55 (4H,
10 m), 2.35 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 6.6$ Hz),
3.74 (2H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.85 (3H, s), 6.14 (1H, m), 6.97 (2H, d, J
= 8.7 Hz), 7.17-7.27 (4H, m), 7.52-7.59 (4H, m), 7.72 (2H, d, $J = 8.1$
Hz).

融点: 156-157°C (酢酸エチル-ヘキサン)

15 実施例 58

4'-メチル-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビ
フェニル]-4-カルボキサミド



参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルア
20 ミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

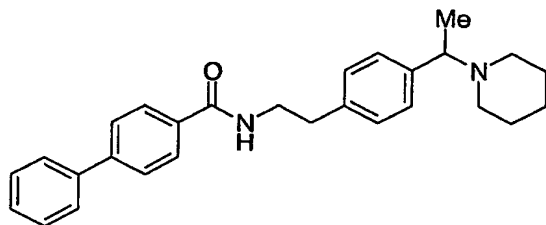
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.53 (4H,
m), 2.34 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.93 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.37 (1H, q,

J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, q, J = 6.6 Hz), 6.15 (1H, m), 7.17 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点：172-173°C (酢酸エチル-ヘキサン)

5 実施例 59

N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

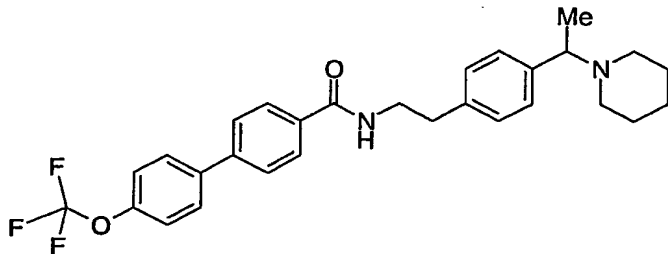


- 10 参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, m), 1.54 (4H, m), 2.34 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.39 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, q, J = 6.6 Hz), 6.16 (1H, m), 7.17-7.37 (4H, m), 7.37-7.47 (3H, m), 7.60 (4H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz).

- 15 融点：136-137°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 60

N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



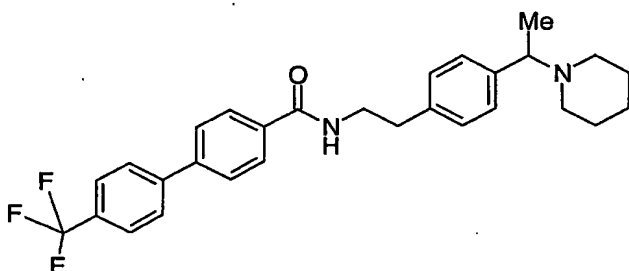
- 20 参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.17 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (4H, m), 7.59 (4H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

5 融点 : 138-139°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 61

N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



10 参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

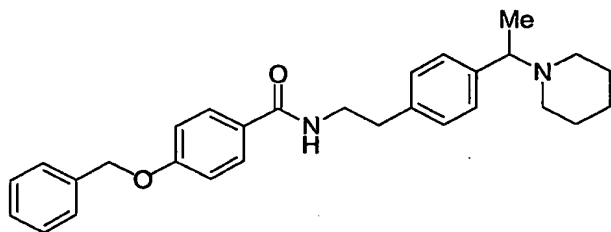
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.40 (1H, q, $J = 6.6$ Hz),
15 3.74 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.16 (1H, m), 7.18 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.20 (2H, m), 7.61-7.73 (6H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 150-152°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 62

4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)

20 ベンズアミド



参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルア

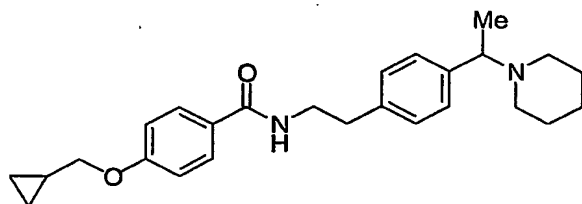
ミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, m), 1.53 (4H, m), 2.34 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.69 (2H, q, J = 6.2 Hz), 5.09 (2H, s), 6.02 (1H, m), 6.95 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15-7.40 (9H, m), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz).

融点 : 124-125℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 63

4-シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



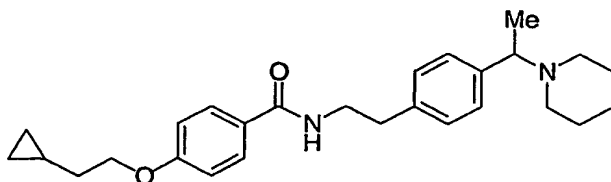
参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.34 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.25 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, m), 1.53 (4H, m), 2.34 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.38 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.82 (2H, d, J = 6.8 Hz), 6.03 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz).

融点 : 141-142℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 64

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



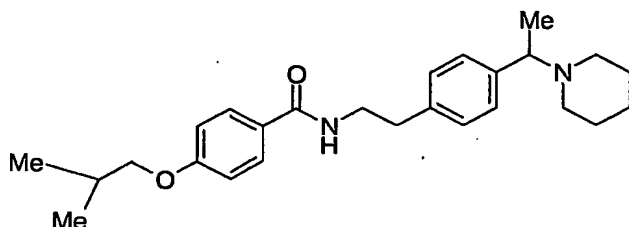
参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.11 (2H, m), 0.48 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.38 (2H, m), 1.55 (4H, m), 1.75 (2H, q, J = 6.6 Hz), 2.36 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.40 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.68 (2H, q, J = 6.6 Hz), 4.05 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.04 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.2 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz).

融点 : 125-126℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 65

4-イソブトキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



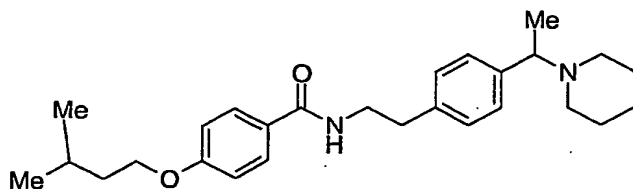
参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.36 (3H, d, J = 6.8 Hz), 1.38 (2H, m), 1.55 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.34 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.39 (1H, q, J = 6.8 Hz), 3.68 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.73 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.03 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.23 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.8 Hz).

融点 : 93-94℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 66

4-イソペンチルオキシ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



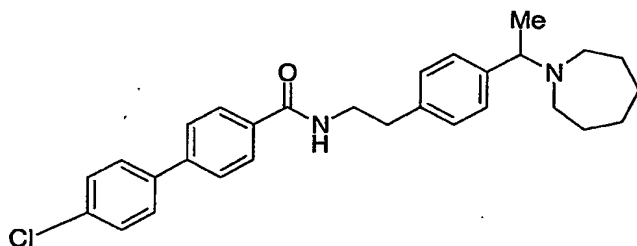
参考例 15 で得られた 2-[4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.95 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.38 (2H, m), 1.53 (4H, m), 1.71 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.34 (4H, m),
 5 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.38 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.00 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.03 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

融点 : 91-92°C (酢酸エチル-ヘキサン)

10 実施例 67

N-(2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチル)-4'-クロロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 17 で得られた 2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

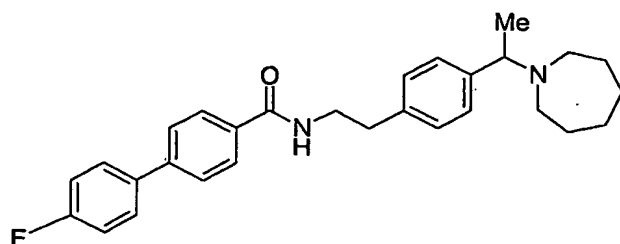
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.75 (3H, m), 6.15 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.41 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.56 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

20 融点 : 147-148°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 68

N-(2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチル)-4'-フルオロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

170



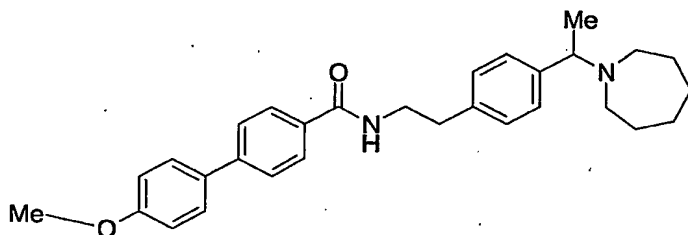
参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.57 (8H, m), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.75 (3H, m), 6.15 (1H, m), 7.10-7.25 (4H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.54 (4H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点 : 128-129℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 69

N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-メトキシ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

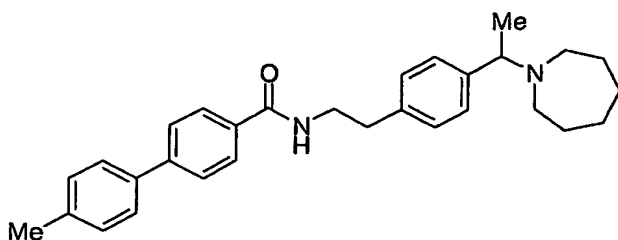
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.58 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.72 (3H, m), 3.86 (3H, s), 6.14 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16-7.35 (4H, m), 7.56 (4H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.0 Hz).

融点 : 136-137℃ (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 70

N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-メチル[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

171



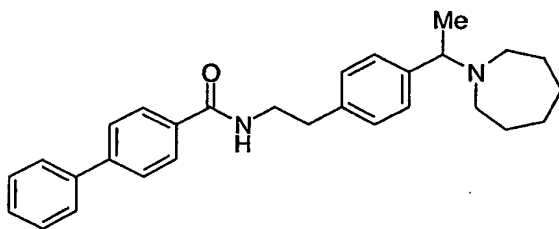
参考例 17 で得られた 2-(4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル)エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.40 (3H, s), 2.61 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.74 (3H, m), 6.14 (1H, m), 7.16-7.35 (6H, m), 7.49 (2H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.60 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.73 (2H, d, $J = 8.0$ Hz).

融点 : 146-148°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 71

10 N-(2-(4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル)エチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 17 で得られた 2-(4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル)エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

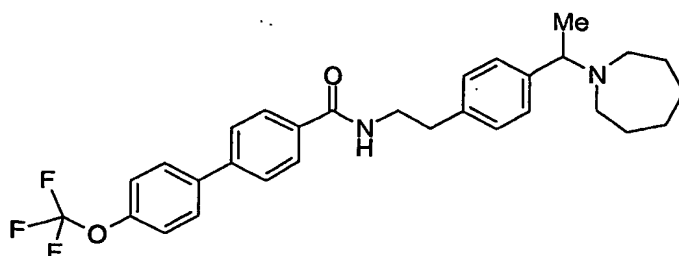
15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.34 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.75 (3H, m), 6.18 (1H, m), 7.18-7.48 (7H, m), 7.61 (4H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 104-105°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 72

20 N-(2-(4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル)エチル)-4'-(トリフルオロメトキシ) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

172



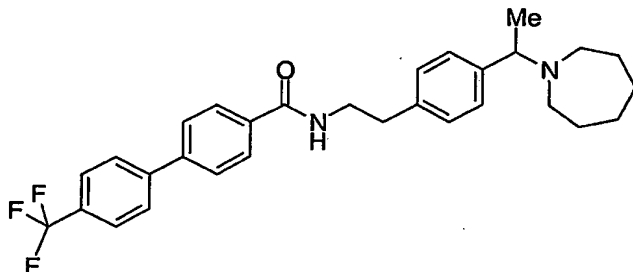
参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.75 (3H, m), 6.16 (1H, m), 7.16–7.33 (6H, m), 7.78 (4H, m), 7.74 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

融点 : 97–99°C (酢酸エチル–ヘキサン)

実施例 73

- 10 N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



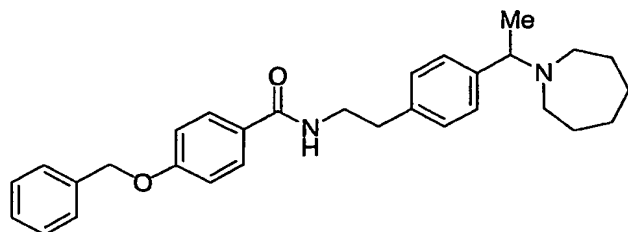
参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.75 (3H, m), 6.19 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.66 (6H, m), 7.77 (2H, d, $J = 8.1$ Hz).

- 20 融点 : 107–109°C (酢酸エチル–ヘキサン)

実施例 74

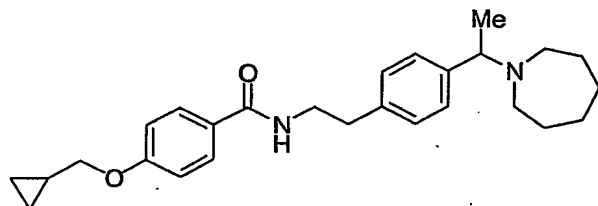
N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(ベンジルオキシ)ベンズアミド



参考例 17 で得られた 2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.57 (8H, m), 2.61 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.73 (3H, m), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, m), 6.90 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.14-7.40 (9H, m), 7.64 (2H, d, J = 8.1 Hz).
 融点 : 121-122°C (酢酸エチル-ヘキサン)

10 実施例 75

N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド



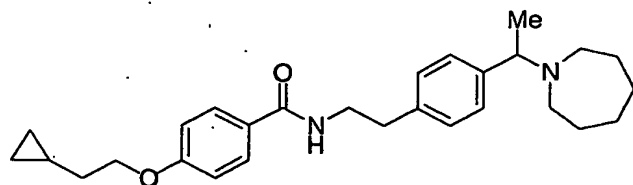
参考例 17 で得られた 2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.37 (2H, m), 0.65 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.34 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.57 (8H, m), 2.61 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.68 (3H, m), 3.82 (2H, d, J = 7.0 Hz), 6.02 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.63 (2H, d, J = 8.8 Hz).

融点 : 95-96°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 76

N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(2-シクロプロピル

エトキシ)ベンズアミド



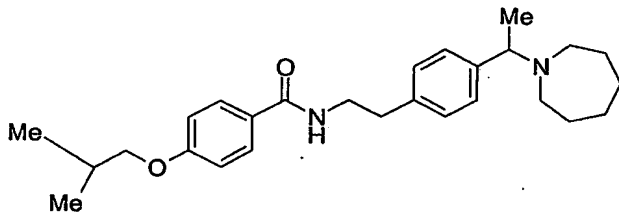
参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.34 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 1.57 (8H, m), 1.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.61 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.75 (3H, m), 4.05 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.01 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.62 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

- 10 融点 : 87-88°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 77

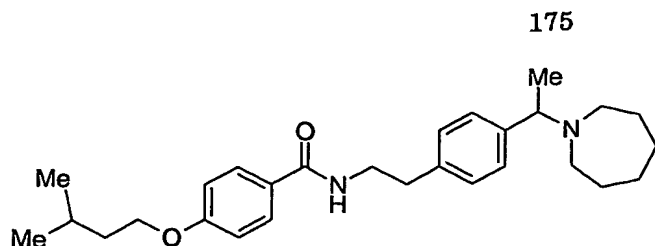
N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(イソプトキシ)ベンズアミド



- 15 参考例 17 で得られた 2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.33 (3H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.58 (8H, m), 2.08 (1H, m), 2.61 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.72 (5H, m), 6.13 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).
- 20 融点 : 76-77°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 78

N-(2-{4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル}エチル)-4-(イソペンチルオキシ)ベンズアミド



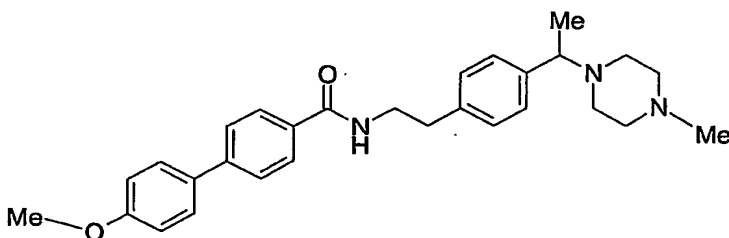
参考例 17 で得られた 2-[4-[1-(1-アゼパニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.57 (8H, m), 1.69 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.83 (1H, m), 2.61 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.70 (3H, m), 4.00 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.03 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.15 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.7 Hz).

融点 : 78-79°C (酢酸エチル-ヘキサン)

10 実施例 79

4'-メトキシ-N-(2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



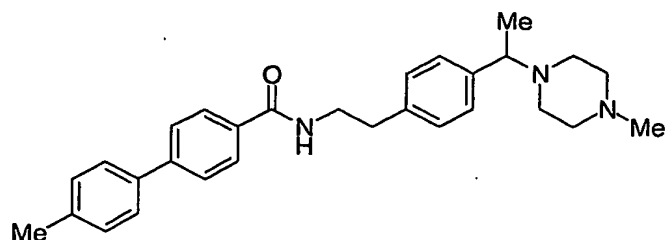
15 参考例 18 で得られた 2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.9 Hz), 2.25 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.92 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.35 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.72 (2H, q, J = 6.6 Hz), 3.85 (3H, s), 6.15 (1H, m), 6.97 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点 : 152-154°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 80

4'-メチル-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



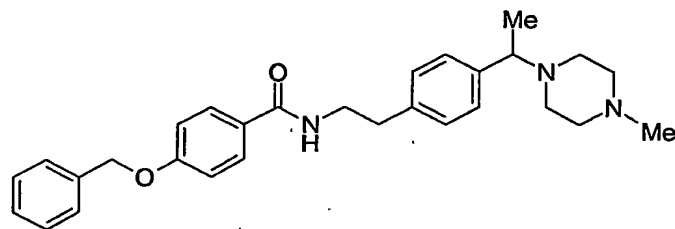
参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}
エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.26 (3H, s), 2.40 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.35 (1H, q, J = 6.9 Hz), 3.72 (2H, q, J = 6.9 Hz), 6.15 (1H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.25 (4H, m), 7.49 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.73 (2H, d, J = 8.1 Hz).

融点 : 165-167°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 81

4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}
エチル)ベンズアミド



参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}
エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

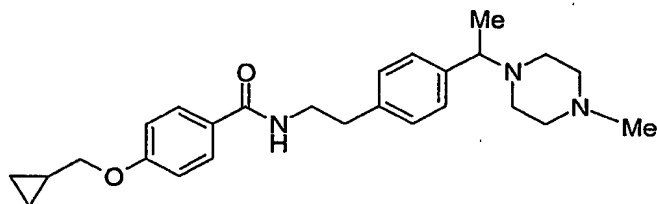
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.56 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.34 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.68 (2H, q, J = 6.3 Hz), 5.09 (2H, s), 6.05 (1H, m), 6.96 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.16

(2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.39 (5H, m), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 129-130°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 82

- 5 4-(シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



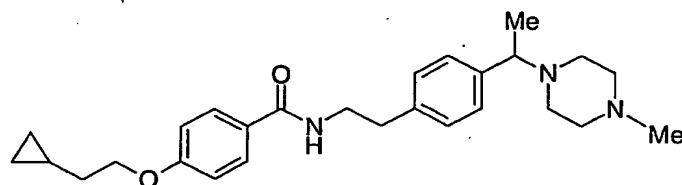
参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.34 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.26 (1H, m), 1.35 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.92 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.33 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.02 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 117-119°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 83

- 4-(2-(シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



- 20 参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

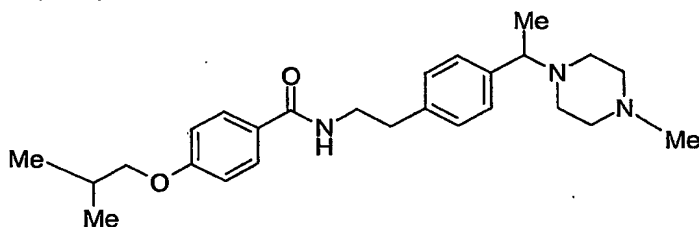
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.11 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.35 (3H,

d, $J = 6.6$ Hz), 1.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 2.26 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.34 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.06 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 6.04 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 102-103°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 84

4-イソブトキシ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



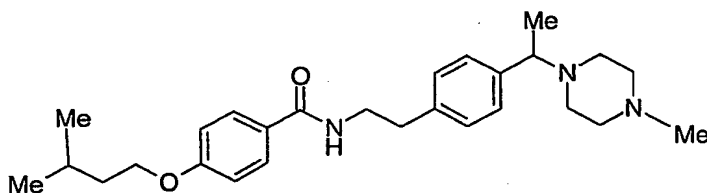
参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.35 (3H, d, $J = 6.9$ Hz), 2.08 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 3.34 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.68 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.04 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.25 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点: 92-93°C (酢酸エチル-ヘキサン)

実施例 85

4-イソペンチルオキシ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド

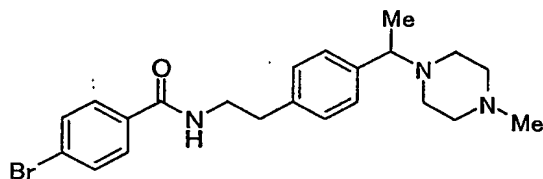


参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.35 (3H, d, J = 6.6 Hz),
 5 1.68 (2H, q, J = 6.6 Hz), 1.83 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.42 (8H, m), 2.90
 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.35 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.69 (2H, q, J = 6.6 Hz),
 4.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.04 (1H, m), 6.88 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.15
 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.4 Hz).
 融点 : 91-92°C (酢酸エチル-ヘキサン)

10 実施例 86

4-プロモ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



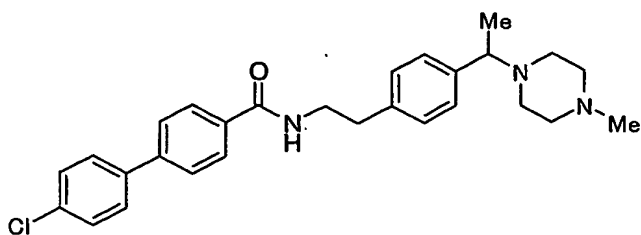
- 参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}
 15 エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.12-2.64 (11H, m), 2.91
 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.36 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.70 (2H, q, J = 6.6 Hz),
 6.11 (1H, br), 7.10-7.30 (4H, m), 7.55 (4H, s-like).
 20 融点 : 110-112°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 87

4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ピフェニル]-4-カルボキサミド

180



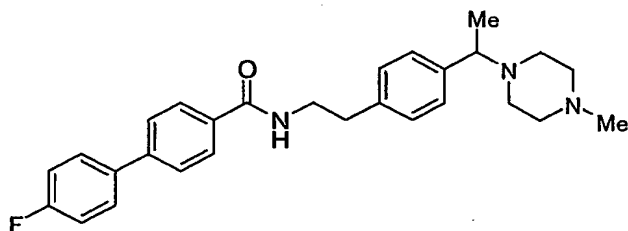
参考例 18 で得られた 2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 2.20-2.66 (11H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.36 (1H, q, $J = 6.6$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 6.15 (1H, br), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.42 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.52 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.58 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

- 10 融点 : 151-152°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 88

4'-フルオロ-N-(2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチル) [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



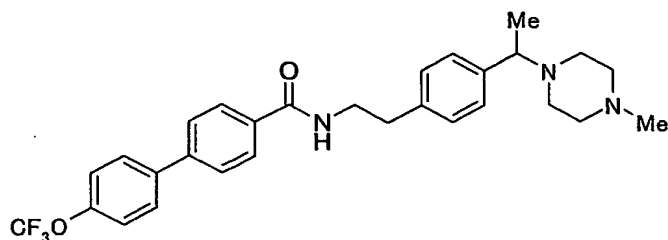
- 15 参考例 18 で得られた 2-[4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.36 (3H, d, $J = 7.0$ Hz), 2.17-2.63 (11H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.36 (1H, q, $J = 7.0$ Hz), 3.73 (2H, q, $J = 6.4$ Hz), 6.16 (1H, br), 7.08-7.32 (6H, m), 7.48-7.64 (4H, m), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz).

融点 : 134-135°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 89

N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチル)-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



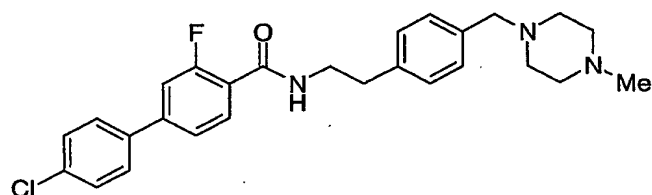
参考例 18 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.36 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.15-2.65 (11H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.37 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.74 (2H, q, J = 6.5 Hz), 6.17 (1H, br), 7.13-7.36 (6H, m), 7.54-7.68 (4H, m), 7.78 (2H, d, J = 8.4 Hz).

融点 : 140-143°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 90

4'-クロロ-3-フルオロ-N-(2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



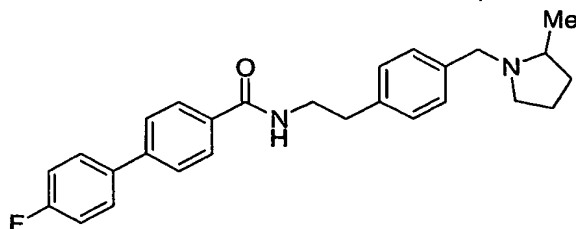
参考例 7 で得られた 2-{4-[1-(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.49 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.75 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (3H, m), 7.43 (3H, m), 7.51 (2H, m), 8.15 (1H, t, J = 8.3 Hz).

融点 : 116-117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 91

4'-フルオロ-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



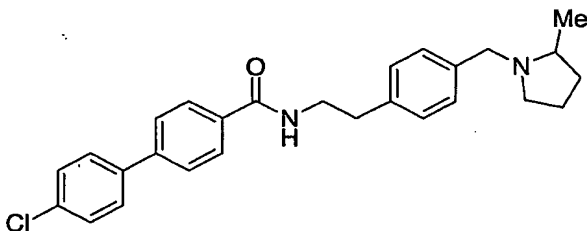
参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表
5 題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.46 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.10 (1H, q, J = 9.0 Hz), 2.38 (1H, m), 2.88 (1H, d, J = 2.7 Hz), 2.93 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.12 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.73
10 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 12.9 Hz), 6.12 (1H, m), 7.13 (2H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.74 (2H, d, J = 8.6 Hz).

融点 : 172-173°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 92

15 4'-クロロ-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)
[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表
20 題化合物を得た。

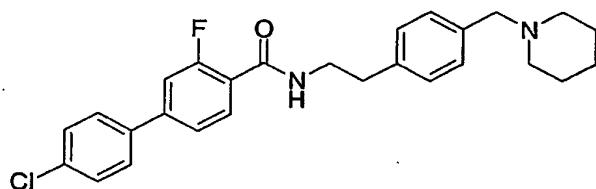
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J = 5.9 Hz), 1.45 (1H, m), 1.67 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.10 (1H, q, J = 8.8 Hz), 2.38 (1H, m), 2.88 (1H, m), 2.93 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.11 (1H, d, J = 12.9 Hz), 3.73 (2H, m), 3.99

(1H, d, J = 12.7 Hz), 6.13 (1H, t, J = 5.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (2H, m), 7.41 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.51 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.57 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz).

融点: 176-177°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 93

4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



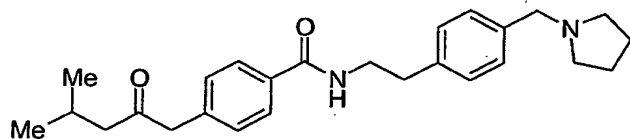
10 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.36 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.45 (2H, s), 3.75 (2H, m), 6.79 (1H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.26 (3H, m), 7.44 (3H, m), 7.52 (2H, m), 8.16 (1H, t, J = 8.3 Hz).

融点: 134°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 94

4-(4-メチル-2-オキソペンチル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

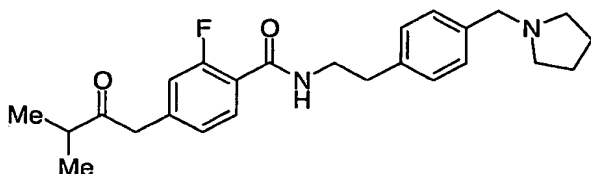
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.88 (6H, d, J = 6.8 Hz), 1.79 (4H, m), 2.14 (1H, m), 2.33 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.52 (4H, m), 2.91 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.60 (2H, s), 3.71 (4H, m), 6.08 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.18 (2H, d, J

= 7.9 Hz), 7.23 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz).

融点: 137-138°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 95

- 5 2-フルオロ-4-(3-メチル-2-オキソブチル)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



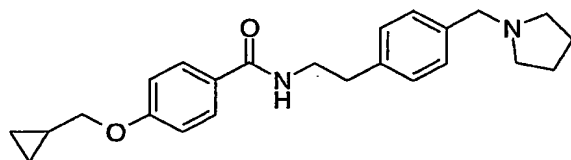
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.13 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.79 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.71 (1H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.1$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.72 (2H, m), 3.77 (2H, s), 6.72 (1H, m), 6.95 (1H, dd, $J = 12.8, 1.5$ Hz), 7.06 (1H, dd, $J = 8.1, 1.7$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.28 (2H, m), 8.03 (1H, t, $J = 8.1$ Hz).

- 15 融点: 98-99°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 96

4-シクロプロピルメトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



- 20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

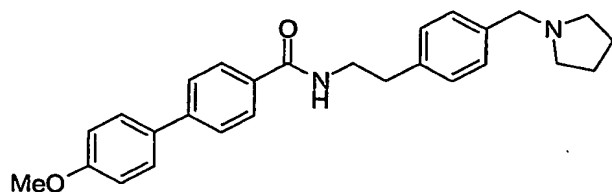
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.36 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.78 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.01 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.88 (2H, d, $J =$

9.4 Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.62 (2H, m).

融点: 136-137°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 97

- 4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ピフ
5 エニル]-4-カルボキサミド



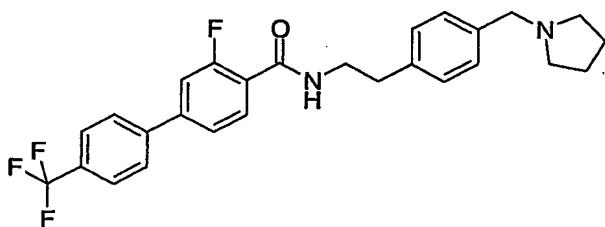
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
10 3.60 (2H, s), 3.73 (2H, m), 3.85 (3H, s), 6.13 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.98
(2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (2H, m), 7.55 (4H,
m), 7.72 (2H, d, $J = 8.6$ Hz).

融点: 184-185°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 98

- 15 3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}-4'-(トリフ
ルオロメチル)[1,1'-ピフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得
20 た。

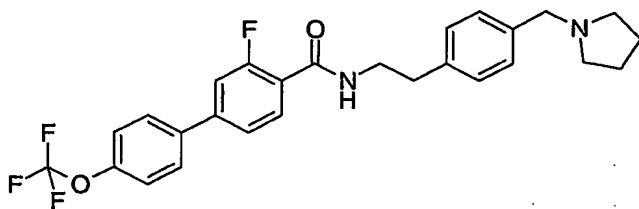
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz),
3.59 (2H, s), 3.76 (2H, m), 6.78 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30
(3H, m), 7.48 (1H, dd, $J = 8.2, 1.8$ Hz), 7.70 (4H, m), 8.18 (1H, t, $J =$

8.2 Hz).

融点: 139°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 99

- 3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}-4'-(トリフ
5 ルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



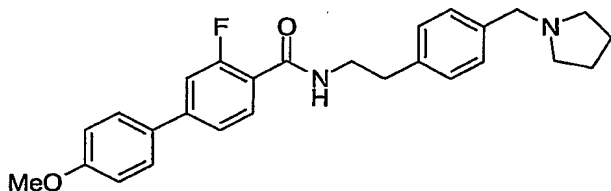
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを
用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得
た。

- 10 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 7.0 Hz),
3.59 (2H, s), 3.75 (2H, m), 6.78 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.28
(5H, m), 7.44 (1H, dd, J=8.3, 1.7 Hz), 7.59 (2H, m), 8.16 (1H, t, J =
8.2 Hz).

融点: 131-132°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

15 実施例 100

3-フルオロ-4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチ
ル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを
20 用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得
た。

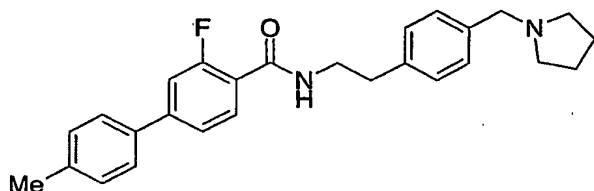
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.93 (2H, t, J = 7.0 Hz),
3.60 (2H, s), 3.75 (2H, m), 3.86 (3H, s), 6.79 (1H, m), 6.99 (2H, m),

7.25 (5H, m), 7.44 (1H, dd, $J=8.3, 1.7$ Hz), 7.54 (2H, m), 8.13 (1H, t, $J = 8.3$ Hz).

融点: 149°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 101

- 5 3-フルオロ-4'-メチル-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



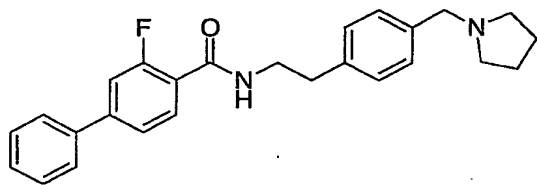
- 10 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.50 (4H, m), 2.93 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.78 (1H, m), 7.19 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (5H, m), 7.47 (3H, m), 8.12 (1H, t, $J = 8.3$ Hz).

融点: 147-148°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

15 実施例 102

- 3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル} [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



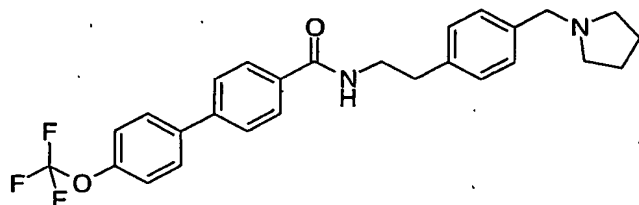
- 20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.79 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.76 (2H, m), 6.79 (1H, m), 7.20 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.29 (3H, m), 7.44 (4H, m), 7.58 (2H, m), 8.15 (1H, t, $J = 8.3$ Hz).

融点：134-135℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 103

N-{2-[4-(1-ピロリジニルチル)フェニル]エチル}-4'-(トリフルオロメトキシ)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



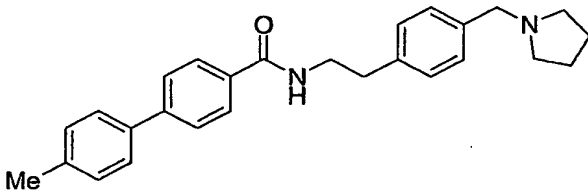
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.13 (1H, t, J = 6.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.28 (4H, m), 7.59 (4H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.6 Hz).

融点：181-183℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 104

4'-メチル-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



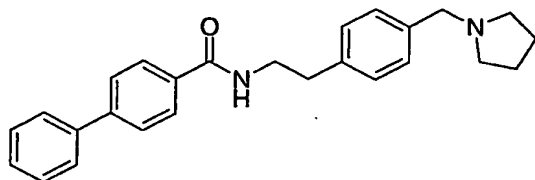
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.79 (4H, m), 2.40 (3H, s), 2.51 (4H, m), 2.94 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.13 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.20 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (2H, m), 7.51 (2H, m), 7.61 (2H, m), 7.74 (2H, m).

融点：176-178℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 105

N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



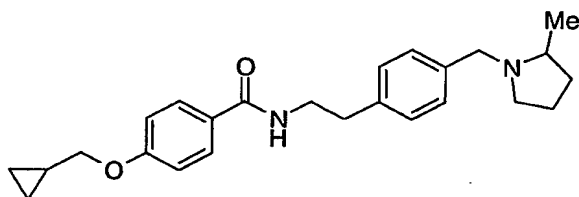
- 5 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.78 (4H, m), 2.51 (4H, m), 2.94 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.60 (2H, s), 3.74 (2H, m), 6.15 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 7.20 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.42 (3H, m), 7.61 (4H, m), 7.76 (2H, m).

- 10 融点 : 169-171°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 106

4-シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



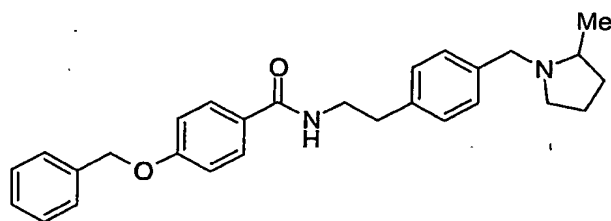
- 15 参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.35 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.27 (1H, m), 1.45 (1H, m), 1.68 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.11 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.68 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 3.99 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 6.00 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.4$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

融点 : 116-118°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 107

4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



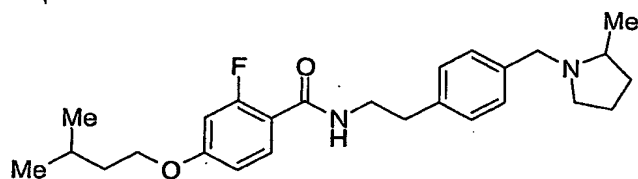
- 5 参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.17 (3H, d, J = 6.1 Hz), 1.46 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.38 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.11 (1H, d, J = 12.7 Hz), 3.69 (2H, m), 3.99 (1H, d, J = 12.9 Hz), 5.09 (2H, s), 6.00 (1H, t, J = 6.1 Hz), 6.96 (2H, d, J = 9.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, m), 7.37 (5H, m), 7.63 (2H, m).

融点 : 129-131°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 108

- 15 2-フルオロ-4-(3-メチルブトキシ)-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



- 20 参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

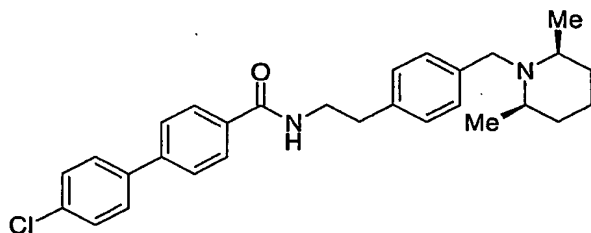
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.45 (1H, m), 1.65 (2H, m), 1.68 (2H, m), 1.81 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (1H, m), 2.37 (1H, m), 2.89 (3H, m), 3.12 (1H, d, J = 12.8 Hz), 3.71 (2H, m), 4.00 (3H, m), 6.56 (1H, dd, J = 14.3, 2.5 Hz), 6.68 (1H,

m), 6.76 (1H, dd, $J=8.9, 2.5$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, m), 8.03 (1H, t, $J = 9.1$ Hz).

融点: 70-74°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 109

- 5 4'-クロロ-N-[2-(4-{[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチル] [1, 1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



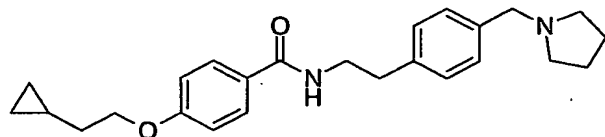
- 10 参考例 8 で得られた 2-(4-{[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.44 (6H, m), 2.49 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.74 (4H, m), 6.13 (1H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.35 (2H, m), 7.43 (2H, m), 7.55 (4H, m), 7.75 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

- 15 融点: 157-158°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 110

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-[2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル]ベンズアミド



- 20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

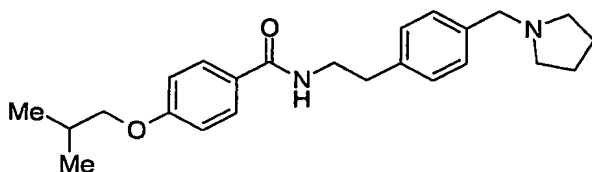
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.68 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 1.78 (4H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.05 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 6.03 (1H, t, J

= 5.9 Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.63 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

融点: 129°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 111

- 5 4-イソブトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



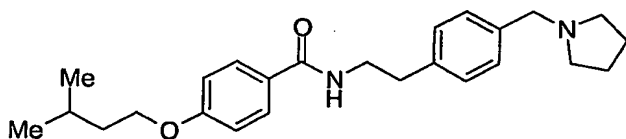
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.78 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.01 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.62 (2H, m).

融点: 120°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 15 実施例 112

4-(3-メチルブトキシ)-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



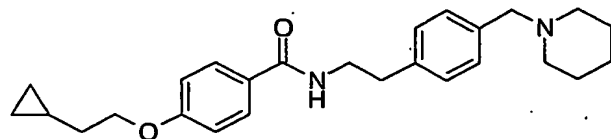
参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.68 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 1.81 (5H, m), 2.50 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.59 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.01 (2H, m), 6.00 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.87 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.62 (2H, m).

- 25 融点: 106°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 113

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



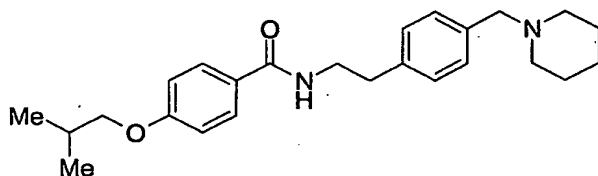
- 5 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.68 (2H, q, J = 6.8 Hz), 2.36 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.05 (2H, m), 6.01 (1H, t, J = 5.6 Hz), 6.88 (2H, m), 7.16 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.26 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点 : 143°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル).

実施例 114

- 15 4-イソブトキシ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



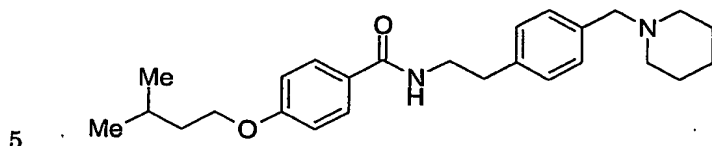
- 20 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.09 (1H, m), 2.36 (4H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.8 Hz), 3.44 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.74 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.00 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.3 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.26 (2H, m), 7.62 (2H, m).

融点：139℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 115

4-(3-メチルブトキシ)-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



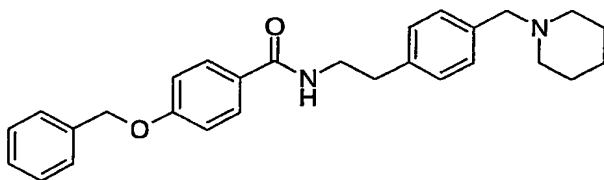
参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.44 (2H, m), 1.57 (4H, m), 1.68 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 1.83 (1H, m), 2.36 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.01 (2H, m), 6.00 (1H, t, $J = 5.8$ Hz), 6.87 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

融点：135℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

15 実施例 116

4-ベンジルオキシ-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



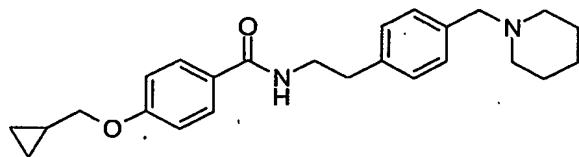
20 参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.36 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.69 (2H, m), 5.09 (2H, s), 6.00 (1H, m), 6.96 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.26 (2H, m), 7.36 (5H, m), 7.63 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

融点：137-138℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 117

4-(シクロプロピルメトキシ)-N-{2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



5

参考例 6 で得られた 2-[4-(1-ピペリジニルメチル)フェニル]エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

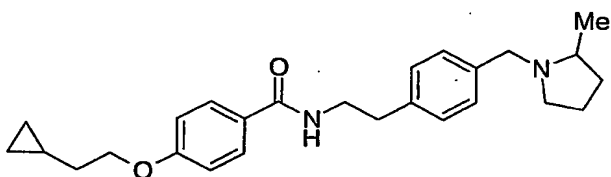
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.36 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.43 (2H, m), 1.57 (4H, m), 2.37 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.7$ Hz), 3.44 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.82 (2H, d, $J = 6.8$ Hz), 6.00 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.26 (2H, m), 7.62 (2H, d, $J = 9.3$ Hz).

10

融点：154℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 118

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

20

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.17 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.45 (1H, m), 1.66 (4H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (1H, q, $J = 9.0$ Hz), 2.38 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.11 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.69 (2H, m), 3.99 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 4.06 (2H, m), 5.99 (1H, m), 6.88

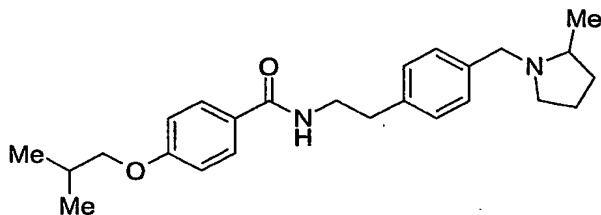
25

(2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.8$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.62 (2H, m).

融点: 115-116°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 119

4-イソブトキシ-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エ
5 チル)ベンズアミド



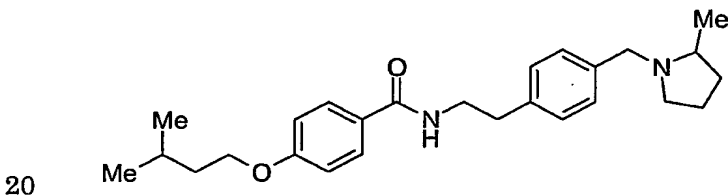
参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エ
チルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表
題化合物を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.16 (3H, d, $J = 5.9$ Hz),
1.46 (1H, m), 1.66 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.09 (2H, m), 2.38 (1H, m),
2.90 (3H, m), 3.11 (1H, d, $J = 12.9$ Hz), 3.69 (2H, m), 3.74 (2H, d, J
= 6.6 Hz), 3.99 (1H, d, $J = 12.7$ Hz), 5.99 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.87
15 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.62 (2H,
m).

融点: 105°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 120

4-(3-メチルブトキシ)-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニ
ル}エチル)ベンズアミド



参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エ
チルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表
題化合物を得た。

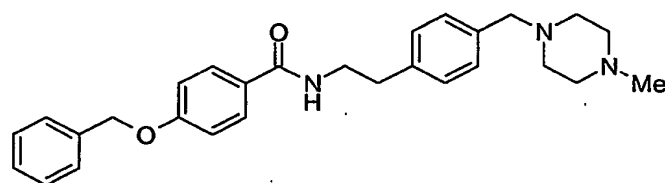
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.17 (3H, d, $J = 6.0$ Hz),

1.45 (1H, m), 1.69 (4H, m), 1.83 (1H, m), 1.94 (1H, m), 2.10 (1H, q, $J = 9.0$ Hz), 2.37 (1H, m), 2.90 (3H, m), 3.12 (1H, d, $J = 12.6$ Hz), 3.70 (2H, m), 4.00 (3H, m), 6.00 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.63 (2H, m).

5 融点：91-93℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 121

4-ベンジルオキシ-N-(2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



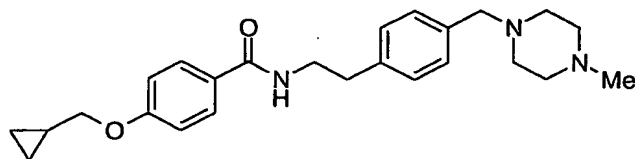
10 参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.02 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.38 (5H, m), 7.65 (2H, m).

融点：143-144℃（酢酸エチル-イソプロピルエーテル）

実施例 122

20 4-シクロプロピルメトキシ-N-(2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



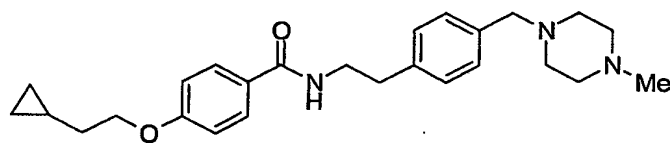
参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.36 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.28 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.83 (2H, d, $J = 6.7$ Hz), 6.02 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.27 (2H, m), 7.64 (2H, d, $J = 9.4$ Hz).

5 融点 : 162°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル).

実施例 123

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



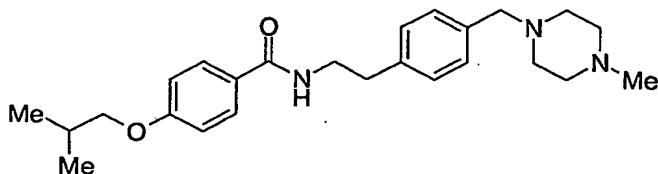
10 参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.69 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.29 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),
15 3.50 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.03 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.90 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.64 (2H, m).

融点 : 132-133°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 124

20 4-イソブトキシ-N-(2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



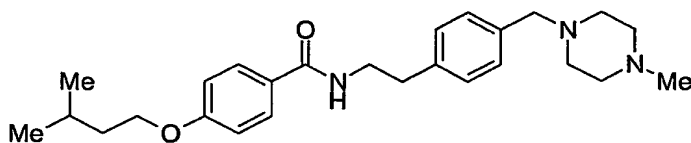
参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表
25 題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.03 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 2.09 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.47 (8H, m), 2.91 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.4$ Hz), 6.03 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.3$ Hz), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.64 (2H, m).

5 融点 : 130°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 125

4-(3-メチルブトキシ)-N-(2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



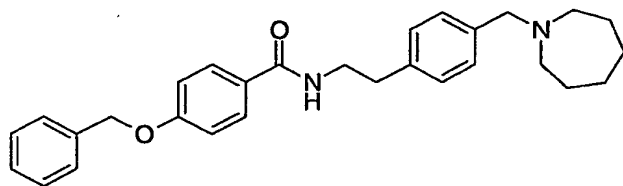
10 参考例 7 で得られた 2-{4-[(4-メチル-1-ピペラジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 三塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.4$ Hz), 1.68 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 1.83 (1H, m), 2.28 (3H, s), 2.46 (8H, m), 2.90 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 3.49 (2H, s), 3.69 (2H, m), 4.01 (2H, m), 6.02 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.18 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.28 (2H, m), 7.64 (2H, m).

融点 : 117°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 126

20 N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(ベンジルオキシ)ベンズアミド



参考例 9 で得られた 2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

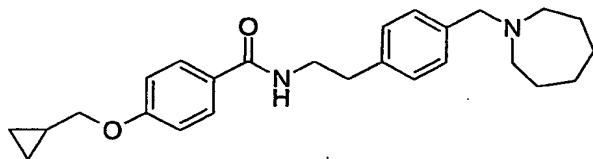
25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.62 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz),

3.62 (2H, s), 3.70 (2H, m), 5.10 (2H, s), 6.01 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.97 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.38 (5H, m), 7.64 (2H, m).

融点: 116-120°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 127

N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド



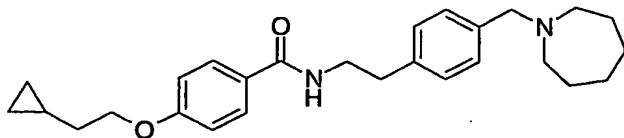
10 参考例 9 で得られた 2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.35 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.27 (1H, m), 1.62 (8H, m), 2.62 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.69 (2H, m), 3.83 (2H, m), 6.01 (1H, t, $J = 6.0$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点: 122-123°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 128

N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンズアミド



20

参考例 9 で得られた 2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.62 (8H, m), 1.69 (2H, q, $J = 6.8$ Hz), 2.63 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J = 6.8$ Hz),

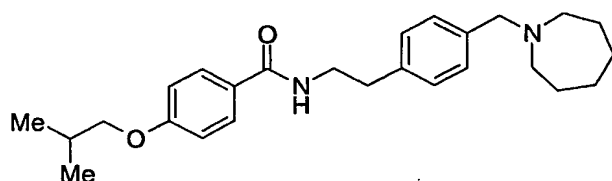
25

3.62 (2H, s), 3.70 (2H, m), 4.06 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.03 (1H, t, $J = 5.4$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点: 112°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

5 実施例 129

N-[2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル]-4-(イソブトキシ)ベンズアミド



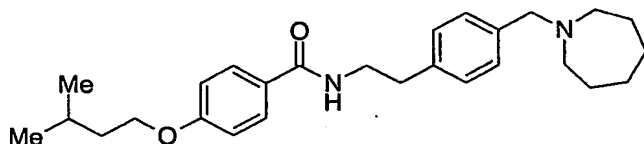
10 参考例 9 で得られた 2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.02 (6H, d, $J = 6.8$ Hz), 1.62 (8H, m), 2.09 (1H, m), 2.63 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (2H, s), 3.70 (2H, m), 3.74 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.01 (1H, t, $J = 5.5$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点: 104-106°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

20 実施例 130

N-[2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル]-4-(3-メチルブトキシ)ベンズアミド



20 参考例 9 で得られた 2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

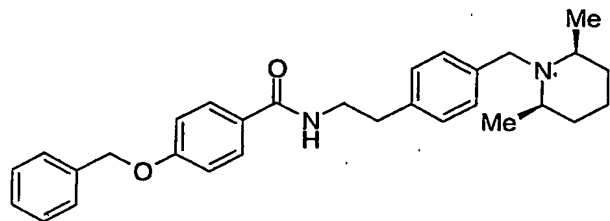
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.62 (8H, m), 1.68 (2H, m), 1.83 (1H, m), 2.63 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.62 (2H, s),

3.69 (2H, m), 4.01 (2H, t, $J = 7.0$ Hz), 6.03 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 6.88 (2H, m), 7.17 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.30 (2H, m), 7.63 (2H, m).

融点: 107-108°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 131

- 5 4-ベンジルオキシ-N-[2-(4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチル]ベンズアミド



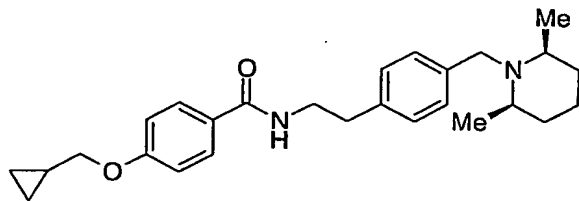
- 10 参考例 8 で得られた 2-(4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.08 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.49 (6H, m), 2.48 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.70 (2H, q, $J = 6.7$ Hz), 3.80 (2H, s), 5.10 (2H, s), 6.00 (1H, t, $J = 5.0$ Hz), 6.96 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.37 (7H, m), 7.64 (2H, d, $J = 8.7$ Hz).

- 15 融点: 124°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 132

- 4-シクロプロピルメトキシ-N-[2-(4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチル]ベンズアミド



- 20 参考例 8 で得られた 2-(4-[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル]メチル}フェニル)エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

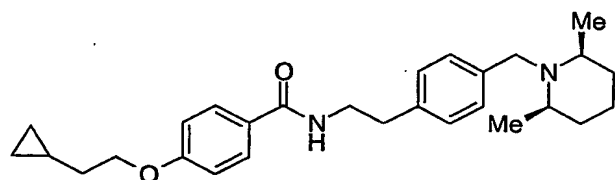
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.36 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.08 (6H, d, $J = 6.2$ Hz),

1.28 (4H, m), 1.60 (3H, m), 2.49 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 3.69 (2H, m), 3.79 (2H, s), 3.83 (2H, m), 6.01 (1H, t, $J = 4.52$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 8.85$ Hz), 7.15 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 7.9$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 8.85$ Hz).

5 融点: 141-142°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 133

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-[2-(4-[[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル] メチル] フェニル) エチル] ベンズアミド



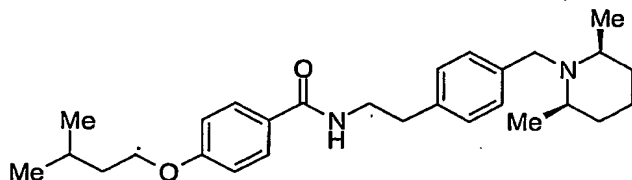
10 参考例 8 で得られた 2-(4-[[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル] メチル] フェニル) エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.12 (2H, m), 0.49 (2H, m), 0.85 (1H, m), 1.08 (6H, d, $J = 6.2$ Hz), 1.31 (3H, m), 1.58 (3H, m), 1.69 (2H, q, $J = 6.8$ Hz),
15 2.48 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.70 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.06 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 6.02 (1H, t, $J = 5.3$ Hz), 6.89 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.63 (2H, m).

融点: 99-102°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 134

20 N-[2-(4-[[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル] メチル] フェニル) エチル]-4-(イソペンチルオキシ) ベンズアミド



参考例 8 で得られた 2-(4-[[(2R, 6S)-2, 6-ジメチル-1-ピペリジニル] メチル] フェニル) エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うこ

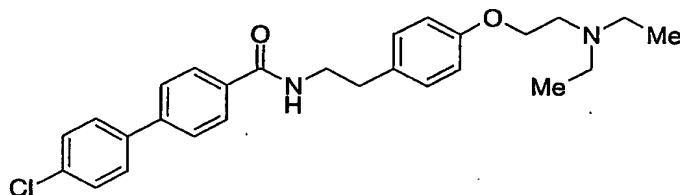
とにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.6 Hz), 1.08 (6H, d, J = 6.2 Hz),
1.29 (3H, m), 1.58 (3H, m), 1.68 (2H, q, J = 6.7 Hz), 1.82 (1H, m), 2.49
(2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.9 Hz), 3.69 (2H, m), 3.80 (2H, s), 4.01 (2H,
5 t, J = 6.7 Hz), 6.02 (1H, t, J = 5.4 Hz), 6.88 (2H, m), 7.15 (2H, d,
J = 8.1 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.63 (2H, m).

融点 : 108℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 135

4'-クロロ-N-(2-{4-[2-(ジエチルアミノ)エトキシ]フェニル}エチル) [1,1'-
10 ビフェニル]-4-カルボキサミド



参考例 22 で得られた 4'-クロロ-N-[2-(4-メトキシフェニル)エチル] [1,1'-
ビフェニル]-4-カルボキサミド (700mg, 1.91mmol) のジクロロメタン (10ml)
溶液に 0℃で 1.0 mol/l 三臭化ホウ素ジクロロエタン溶液 (4.21ml,
15 4.21mmol) を滴下し、室温で 15 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エ
チルで抽出後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮すること
により、脱メチル体 (620mg) を得た。4'-クロロ-N-[2-(4-ヒドロキシフェニ
ル)エチル] [1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド (620mg)、N-(2-クロロエ
チル)-N,N-ジエチルアミン 塩酸塩 (364mg, 2.11mmol)、炭酸カリウム (876mg,
20 6.34mmol) のジメチルホルムアミド (10ml) の溶液を室温で 6 時間、100℃
で 4 日間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、1 規定水酸化ナトリウム水
溶液と食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮
後、得られた残渣を NH-シリカカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; クロロ
ホルム : 酢酸エチル : ヘキサン = 1 : 1 : 2) により精製し、イソプロピル
25 エーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (318mg) を得た。

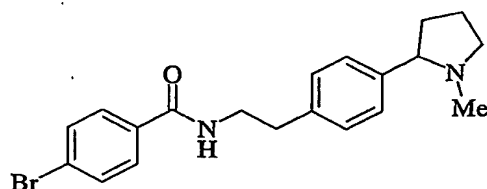
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.07 (6H, t, J = 7.2 Hz), 2.64 (4H, q, J = 7.2 Hz),

2.88 (4H, m), 3.71 (2H, m), 4.04 (2H, t, $J = 6.5$ Hz), 6.12 (1H, t, $J = 6.1$ Hz), 6.88 (2H, d, $J = 9.1$ Hz), 7.15 (2H, m), 7.43 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.53 (2H, d, $J = 8.9$ Hz), 7.59 (2H, d, $J = 8.6$ Hz), 7.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz).

5 融点: 178-179°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 136

4-ブロモ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}ベンズアミド



10 参考例 24 で得られた 4-ブロモ-N-{2-[4-(シクロプロピルカルボニル)フェニル]エチル}ベンズアミド (3.00g, 8.06mmol) と塩化マグネシウム (76.7mg, 0.806mmol) のメチルホルムアミド (2.83ml, 48.4mmol) 溶液を 200°C で 1 日間攪拌した。反応液に炭酸カリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、
15 得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、イソプロピルエーテルで粉末にすることにより、表題化合物 (1.86g) を得た。

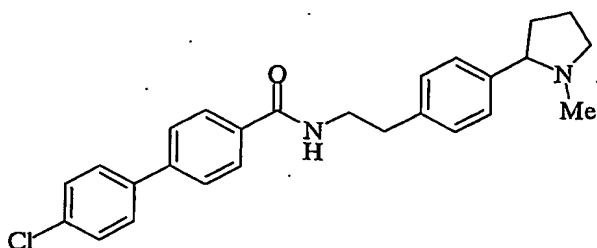
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.57 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.08-2.24 (2H, m), 2.81 (2H, m), 2.98 (1H, m), 3.12 (1H, m), 3.45 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.22 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.66 (2H, d, $J = 8.7$ Hz),
20 7.76 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.65 (1H, t, $J = 5.7$ Hz).

融点: 133-134°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 137

4'-クロロ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

206



実施例 136 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

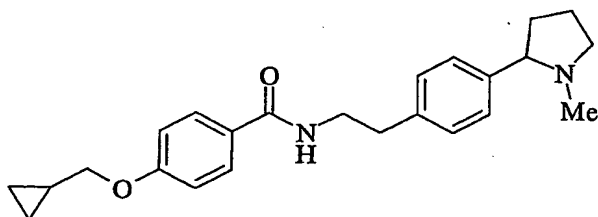
- 5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.57 (1H, m), 1.78 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.09-2.24 (2H, m), 2.84 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.49 (2H, m), 7.23 (4H, m), 7.55 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.77 (4H, m), 7.93 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 8.68 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).

融点 : 169-171°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 10 FABMS(pos) 419 $[\text{M}+\text{H}]^+$

実施例 138

4-シクロプロピルメトキシ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}ベンズアミド

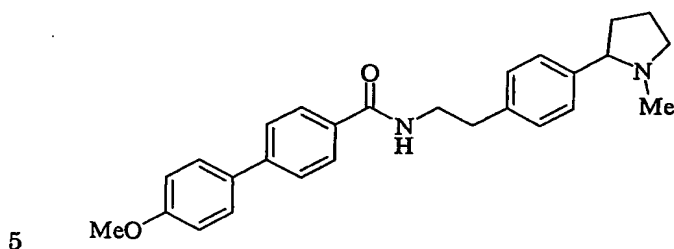


- 15 参考例 25 で得られた 2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。
- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.33 (2H, m), 0.57 (2H, m), 1.23 (1H, m), 1.57 (1H, m), 1.69-1.85 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.08-2.24 (2H, m), 2.80 (2H, m), 2.99 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.44 (2H, m), 3.86 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.97 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.17 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.79 (2H, d, $J = 8.7$ Hz), 8.43 (1H, t, $J = 5.4$ Hz).
- 20 融点 : 143-145°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 379 [M+H]⁺

実施例 139

4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}[1,1'-
 ビフェニル]-4-カルボキサミド



実施例 136 で得られた 4-ブromo-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}ベンズアミドを用いて、実施例 6 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

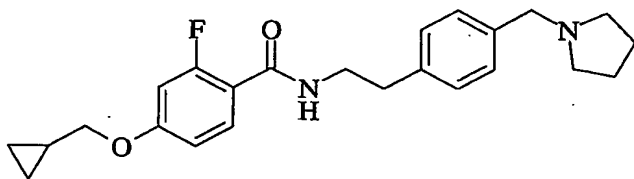
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 1.55 (1H, m), 1.76 (2H, m), 2.05 (3H, s), 2.09-2.22
 10 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.00 (1H, m), 3.13 (1H, m), 3.49 (2H, m), 3.81
 (3H, s), 7.05 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.18-7.27 (4H, m), 7.67-7.73 (4H,
 m), 7.89 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.61 (1H, t, J = 5.7 Hz).

融点 : 165-167℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 415 [M+H]⁺

15 実施例 140

4-シクロプロピルメトキシ-2-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



20 参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ : 0.31 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.20 (1H, m), 1.64 (4H,
 m), 2.38 (4H, m), 2.77 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.50 (2H, s), 3.85 (2H,
 d, J = 7.2 Hz), 6.78-6.86 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.20 (2H,

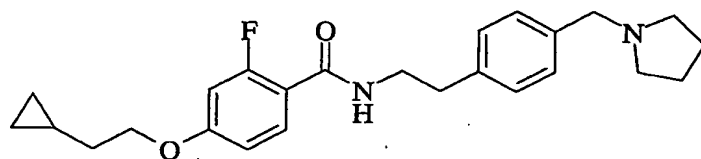
d, $J = 8.4$ Hz), 7.55 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.07 (1H, m).

融点: 90-92°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

FABMS(pos) 397 $[M+H]^+$

実施例 141

- 5 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}ベンズアミド



参考例 4 で得られた 2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

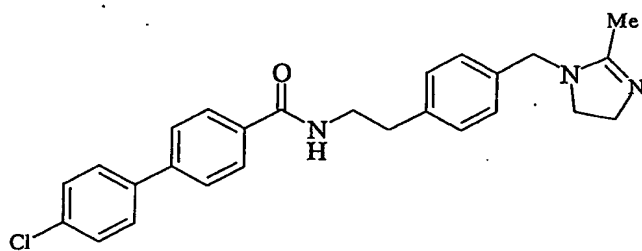
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.12 (2H, m), 0.42 (2H, m), 0.80 (1H, m), 1.60 (2H, m), 1.65 (4H, m), 2.39 (4H, m), 2.78 (2H, m), 3.42 (2H, m), 3.51 (2H, s), 4.06 (2H, d, $J = 6.6$ Hz), 6.80-6.88 (2H, m), 7.16 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.21 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (1H, t, $J = 9.0$ Hz), 8.08 (1H, m).

融点: 66-68°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

- 15 FABMS(pos) 411 $[M+H]^+$

実施例 142

4'-クロロ-N-(2-{4-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド



- 20 参考例 2 で得られたメチル 4-[2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル]ベンゾエートを用いて、参考例 3 と同様の操作を行うことにより tert-ブチル (2-{4-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}エチル)カーバメートを得た。これを用いて、参考例 4 と同様の操作

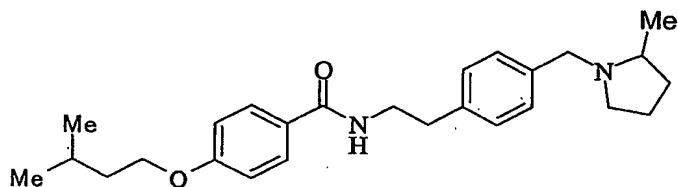
を行うことにより (2-{4-[(2-メチル-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-1-イル)メチル]フェニル}エチル)アミン 塩酸塩を得た。これを用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 2.08 (3H, s), 2.96 (2H, t, J = 7.1 Hz), 3.28 (2H, t, J = 9.9 Hz), 3.68 - 3.77 (4H, m), 4.31 (2H, s), 6.30 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.43 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.53 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.60 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.79 (2H, d, J = 8.4 Hz), 8.02 (1H, s).

融点 : 170 - 172℃ (イソプロピルエーテル)

10 実施例 143

4-(3-メチルブトキシ)-N-(2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



参考例 11 で得られた 2-{4-[(2-メチル-1-ピロリジニル)メチル]フェニル}エチルアミン 二塩酸塩を用いて、実施例 2 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

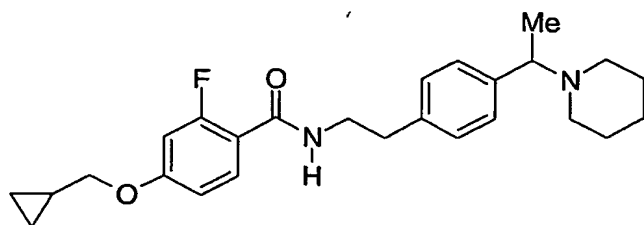
¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.17 (3H, d, J=6.1 Hz), 1.38-1.53 (2H, m), 1.60-1.68 (1H, m), 1.64-1.72 (2H, m), 1.78-1.98 (2H, m), 2.09 (1H, q, J=9.0 Hz), 2.33-2.41 (1H, m), 2.86-2.94 (3H, m), 3.11 (1H, d, J=12.7 Hz), 3.65-3.73 (2H, m), 3.96-4.04 (3H, m), 5.99 (1H, s), 6.84-6.90 (2H, m), 7.14-7.19 (2H, m), 7.25-7.30 (2H, m), 7.59-7.65 (2H, m).

融点 : 91 - 93℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 144

4-シクロプロピルメトキシ-2-フルオロ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド

210

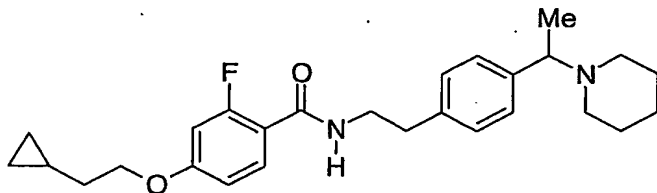


4-(シクロプロピルメトキシ)-2-フルオロ安息香酸 (242 mg, 1.15mmol) とジメチルホルムアミド (1 滴) のテトラヒドロフラン (3ml) 溶液に二塩化オキサリル (113 μ l, 1.30mmol) を 0℃ で滴下し、室温で 30 分攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、得られた残渣をテトラヒドロフラン (3ml) に溶かし、参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルアミン (310 mg, 1.02mmol) とトリエチルアミン (558 μ l, 4.00mmol) のテトラヒドロフラン (2ml) 溶液に 0℃ で滴下し、室温で 3 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮後、得られた残渣を NH-シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒; 酢酸エチル) により精製し、表題化合物 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.36 (2H, m), 0.66 (2H, m), 1.24 (1H, m), 1.34 (2H, m), 1.36 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.55 (4H, m), 2.35 (4H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.0$ Hz), 3.39 (1H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.71 (2H, q, $J = 6.9$ Hz), 3.82 (2H, d, $J = 6.9$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 14.4$ Hz), 6.54 (1H, m), 6.76 (1H, d, $J = 8.7$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.24 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 8.03 (1H, t, $J = 9.3$ Hz).

実施例 145

4-(2-シクロプロピルエトキシ)-2-フルオロ-N-(2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



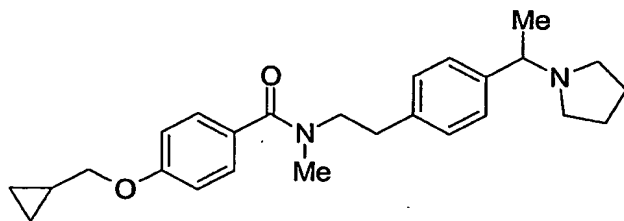
参考例 15 で得られた 2-{4-[1-(1-ピペリジニル)エチル]フェニル}エチルア

ミンを用いて、実施例 144 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.02 (2H, m), 0.38 (2H, m), 0.72 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.26 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.44 (4H, m), 1.56 (2H, q, J = 6.6 Hz),
 5 2.23 (4H, m), 2.79 (2H, t, J = 7.2 Hz), 3.27 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.59 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.82 (2H, d, J = 6.6 Hz), 6.42 (1H, d, J = 14.4 Hz), 6.48 (1H, m),), 6.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.91 (1H, t, J = 9.3 Hz).

実施例 146

10 4-シクロプロピルメトキシ-N-メチル-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド

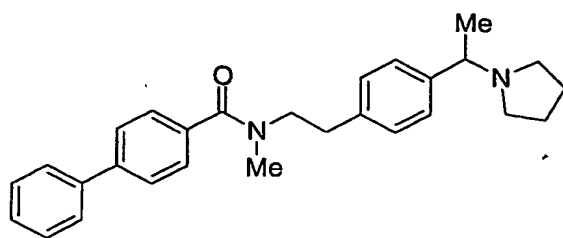


参考例 26 で得られた N-メチル-2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 144 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.36 (2H, m), 0.63 (2H, m), 1.22 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.6 Hz), 1.78 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.45 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.86 (3H, m), 2.95 (1H, m), 3.19 (1H, m), 3.44 (1H, m), 3.78 (4H, m), 6.81-6.89 (2H, m), 6.94 (1H, m), 7.12 (1H, m), 7.15 (2H, m), 7.33 (2H, m).
 20

実施例 147

N-メチル-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド

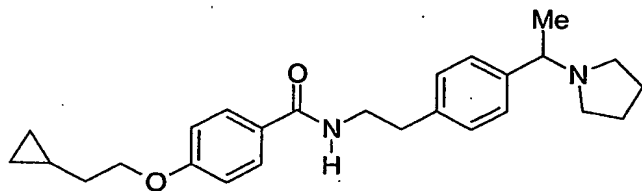


参考例 26 で得られた N-メチル-2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 144 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.41 (3H, d, $J = 6.1$ Hz), 1.75 (4H, m), 2.37 (2H, m), 2.55 (2H, m), 2.86 (3H, m), 2.98 (1H, m), 3.15 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.79 (1H, m), 6.93 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.24-7.62 (11H, m).

実施例 148

- 10 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド



参考例 14 で得られた 2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチルアミンを用いて、実施例 144 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

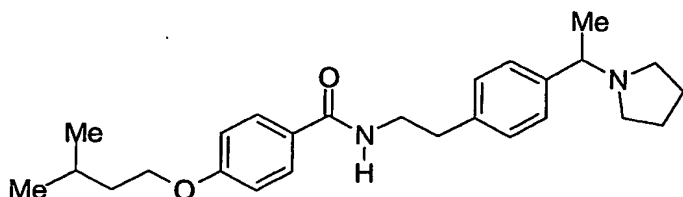
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 0.96 (2H, m), 0.48 (2H, m), 0.84 (1H, m), 1.41 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 1.64 (2H, m), 1.76 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J = 6.9$ Hz), 3.16 (1H, q, $J = 6.3$ Hz), 3.69 (2H, q, $J = 6.6$ Hz), 4.05 (2H, t, $J = 6.6$ Hz), 6.02 (1H, m), 6.87 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.16 (2H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.63 (2H, d, $J = 9.0$ Hz).
- 20

融点 : 102 - 103°C (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

実施例 149

4-(3-メチルブトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)

ル)ベンズアミド



参考例 14 で得られた 2-[4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル]エチルアミンを用いて、実施例 144 と同様の操作を行うことにより、表題化合物を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 0.96 (6H, d, J = 6.2 Hz), 1.39 (3H, d, J = 6.2 Hz), 7.76 (6H, m), 2.37 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.90 (2H, t, J = 6.6 Hz), 3.16 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.68 (2H, q, J = 6.0 Hz), 4.01 (2H, t, J = 6.6 Hz), 6.02 (1H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.27 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.62 (2H, d, J = 8.6 Hz).

融点 : 103 - 104℃ (酢酸エチル-イソプロピルエーテル)

製剤例 1

(1) 実施例 8 で得られた化合物	50 mg
(2) ラクトース	34 mg
(3) トウモロコシ澱粉	10.6 mg
(4) トウモロコシ澱粉 (のり状)	5 mg
(5) ステアリン酸マグネシウム	0.4 mg
(6) カルボキシメチルセルロースカルシウム	20 mg
計	120 mg

常法に従い上記 (1) ~ (6) を混合し、錠剤機を用いて打錠することにより、錠剤が得られる。

実験例 1 被験化合物の GTP γ S バインディングアッセイを用いたアンタゴニスト活性の測定

WO 01/82925 に記載のヒト SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 57 およびラット

SLC-1 発現 CHO 細胞クローン 44 を用いて、以下の方法により SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分を調製した。5 mM EDTA(エチレンジアミン四酢酸)を添加したリン酸緩衝生理食塩水 (pH 7.4) にヒトおよびラット SLC-1 発現 CHO 細胞 (1×10^8 個) を浮遊させ、遠心した。細胞のペレットにホモジネートバッファー (10 mM NaHCO₃, 5 mM EDTA, pH 7.5) を 10 ml 加え、ポリトロンホモジナイザーを用いてホモジネートした。400×g で 15 分間遠心して得られた上清をさらに 100,000×g で 1 時間遠心し、膜画分の沈澱物を得た。この沈澱物を 2 ml のアッセイバッファー [50 mM Tris-HCl (pH 7.5)、1 mM EDTA、0.1% BSA(ウシ血清アルブミン)、10 mM MgCl₂、100 mM NaCl、1 μM GDP (グアノシン 5' -二リン酸)、0.25 mM PMSF(フェニルメチルスルホニルフルオライド)、1 mg/ml ペプスタチン、20 mg/ml ロイペプチン、10 mg/ml フォスフォラミドン] に懸濁し、100,000×g で 1 時間遠心した。沈澱物として回収された膜画分を再び 20 ml のアッセイバッファーに懸濁し、分注後 -80℃ で保存し、使用の都度解凍して用いた。

被験化合物のアンタゴニスト活性の測定は以下の通り実施した。ポリプロピレン製の 96 穴プレートに、アッセイバッファーで希釈した SLC-1 発現 CHO 細胞膜画分 171 μl を分注した後、DMSO 溶液で希釈した 3×10^{-10} M MCH 2 μl、種々の濃度に希釈した被験化合物溶液 2 μl、および [35S]-Guanosine 5' -(γ-thio) triphosphate (第一化学薬品 社製) 25 μl を、それぞれ添加した (細胞膜終濃度: 20 μg/ml、[35S]-Guanosine 5' -(γ-thio) triphosphate 終濃度: 0.33 nM)。この反応液を 25℃ で 1 時間、攪拌しながら反応させた後、グラスフィルター (GF-C) を用いて吸引ろ過し、さらに洗浄液 (50 mM Tris-HCl 緩衝液 pH 7.5) 300 μl で 3 回洗浄した。グラスフィルターに液体シンチレーターを 50 ml 添加し、残った放射活性を液体シンチレーションカウンターで測定した。

結合阻害率 (%) = (被験化合物と MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) / (MCH を添加したときの放射活性 - DMSO 溶液を添加したときの放射活性) × 100 として、結合阻害率 (%) から被験化合物の IC₅₀ 値を算出した。

結果を以下に示す。

化合物番号	阻害活性 (IC ₅₀ 値 : nM)
実施例 6 7	3

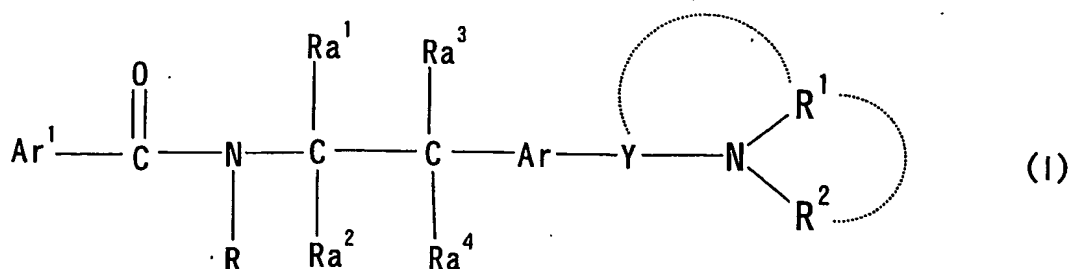
5

産業上の利用可能性

本発明化合物は、優れたMCH受容体拮抗作用を有しており、肥満症などの予防・治療剤として有用である。

請求の範囲

1. 式



5 [式中、Ar¹は置換基を有していてもよい環状基を；

Rは水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいフェニルまたは置換基を有していてもよいピリジルを；

Ra¹、Ra²、Ra³およびRa⁴は、同一または異なって、水素原子、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル、置換基を有していてもよいフェニル、ハロゲン

10 原子、置換基を有していてもよいピリジル、シアノ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルコキシ、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルチオ、アミノ、モノーまたはジ-C₁₋₆アルキルアミノ、ホルミル、ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルカルボニルまたはハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキルスルホニルを；

15 Arは置換基を有していてもよい単環式芳香環を；

Yはハロゲン化されていてもよいアルキレン基を示し；

R¹およびR²は、(1) 同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、(2) R¹とR²とは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成するか、(3) R¹とYとは隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成し、R²は水素原子またはC₁₋₆アルキルを示す。ただし、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに形成する含窒素複素環がピペラジンの場合またはRがC₁₋₄アルキルの場合、Ar¹は置換基を有する環状基を示す。]で表される化合物またはその塩。

2. R¹およびR²が、同一または異なって、水素原子またはC₁₋₆アルキルを示すか、R¹とR²とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒

25

素複素環を形成する請求項 1 記載の化合物。

3. Ar^1 が式 : Ar^3-Ar^2- (式中、 Ar^2 は置換基を有していてもよい環状基を、 Ar^3 は置換基を有していてもよい芳香環基を示す) で示される基である請求項 1 記載の化合物。
- 5 4. R が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
5. Ra^1 、 Ra^2 、 Ra^3 および Ra^4 が水素原子である請求項 1 記載の化合物。
6. Ar がベンゼン環である請求項 1 記載の化合物。
7. Y が C_{1-6} アルキレン基である請求項 1 記載の化合物。
8. R^1 と R^2 とが隣接する窒素原子とともに置換基を有していてもよい含窒素複素環を形成する請求項 1 記載の化合物。
- 10 9. 含窒素複素環がピペリジン、ピロリジン、ヘキサメチレンイミン、モルホリンまたはチオモルホリンである請求項 8 記載の化合物。
10. 4'-クロロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 15 4'-クロロ-3-フルオロ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4'-クロロ-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)プロピル]フェニル}エチル)[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- 4-(シクロプロピルメトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェニル}エチル)ベンズアミド；
- 20 4'-メトキシ-N-{2-[4-(1-ピロリジニルメチル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；
- N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(シクロプロピルメトキシ)ベンズアミド；
- 25 N-{2-[4-(1-アゼパニルメチル)フェニル]エチル}-4-(2-シクロプロピルエトキシ)ベンズアミド；
- 4'-クロロ-N-{2-[4-(1-メチル-2-ピロリジニル)フェニル]エチル}[1,1'-ビフェニル]-4-カルボキサミド；または
- 4-(2-シクロプロピルエトキシ)-N-(2-{4-[1-(1-ピロリジニル)エチル]フェ

ニル}エチル)ベンズアミドである請求項 1 記載の化合物。

1 1. 請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグを含有してなる医薬。

1 2. メラニン凝集ホルモン拮抗剤である請求項 1 1 記載の医薬。

5 1 3. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

1 4. 肥満症の予防・治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

1 5. 摂食抑制剤である請求項 1 1 記載の医薬。

1 6. うつ病の予防・治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

10 1 7. 不安症の予防・治療剤である請求項 1 1 記載の医薬。

1 8. メラニン凝集ホルモン拮抗剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

15 1 9. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモン受容体拮抗方法。

2 0. メラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

20 2 1. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるメラニン凝集ホルモンに起因する疾患の予防または治療方法。

2 2. 肥満症の予防・治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

25 2 3. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における肥満症の予防または治療方法。

2 4. 摂食抑制剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

2 5. 哺乳動物に請求項 1 記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における摂食抑制方

法。

26. うつ病の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

- 5 27. 哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物におけるうつ病の予防または治療方法。

28. 不安症の予防・治療剤を製造するための、請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの使用。

- 10 29. 哺乳動物に請求項1記載の化合物もしくはその塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における不安症の予防または治療方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001467

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07C233/73, C07D207/06, 207/12, 211/14, 213/82, 295/12, 295/14, A61K31/55, A61P43/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07C233/73, C07D207/06, 207/12, 211/14, 213/82, 295/12, 295/14, A61K31/55, A61P43/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
WPI

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 01/21577 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 29 March, 2001 (29.03.01), Claims & AU 200073157 A & JP 2002-3370 A & EP 1218336 A2	1-18, 20, 22, 24, 26, 28
Y	WO 02/06245 A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORP.), 24 January, 2002 (24.01.02), Abstract; Claims & AU 200173192 A & EP 1299362 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28
A	WO 01/82925 A1 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.), 08 November, 2001 (08.11.01), & AU 200152596 A & JP 2002-241274 A & EP 1285651 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 March, 2004 (11.03.04)

Date of mailing of the international search report
06 April, 2004 (06.04.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001467

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 02/051809 A1 (SCHERING CORP.), 04 July, 2002 (04.07.02), & US 6472394 B1 & EP 1343761 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/001467

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 19, 21, 23, 25, 27, 29.

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 19, 21, 23, 25, 27, 29 pertain to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

2. ☐ Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/73, C07D207/06, 207/12, 211/14, 213/82, 295/12, 295/14, A61K31/55, A61P43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁷ C07C233/73, C07D207/06, 207/12, 211/14, 213/82, 295/12, 295/14, A61K31/55, A61P43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用了電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

WPI

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	WO 01/21577 A2 (TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD.) 2001. 03. 29 特許請求の範囲 & AU 200073157 A & JP 2002-3370 A & EP 1218336 A2	1-18, 20, 22, 24, 26, 28
Y	WO 02/06245 A1 (SYNAPTIC PHARMACEUTICAL CORPORATION) 2002. 01. 24 要約, 特許請求の範囲 & AU 200173192 A & EP 1299362 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28
A	WO 01/82925 A1 (武田薬品工業株式会社) 2001. 11. 08 & AU 200152596 A & JP 2002-241274 A & EP 1285651 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 03. 2004

国際調査報告の発送日

06. 4. 2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

爾見 武志

4H

9547

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 02/051809 A1 (SCHERING CORPORATION) 2002. 07. 04 & US 6472394 B1 & EP 1343761 A1	1-18, 20, 22, 24, 26, 28

第Ⅱ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 19, 21, 23, 25, 27, 29 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
請求の範囲19, 21, 23, 25, 27, 29は、治療による人体の処置方法に関するものであり、
PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅲ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。